

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeuhkaiset tai ruskehtavan oranssit, pyöreät ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on jakourre. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät "IT" ja "1" jakourteen kummallekin puolelle. Kalvopäällysteisen tabletin halkaisija on noin 9 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tummankeuhkaiset tai ruskehtavan oranssit, pitkulaiset ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on jakourre. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät "IT" ja "4" jakourteen kummallekin puolelle. Kalvopäällysteisen tabletin pituus on noin 20 mm ja leveys noin 10 mm.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu

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

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

400 mg:n tai tätä suurempia annoksia varten on olemassa 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit (ks. annossuositukset jäljempänä).

Muita kuin 400 mg:n ja 800 mg:n annoksia varten (ks. annossuositukset jäljempänä) on olemassa 100 mg:n kalvopäällysteiset tabletit.

Määrätty annos tulee antaa suun kautta aterian yhteydessä ja ison vesilasillisen kera ruuansulatuskanavan ärsytyksen riskin minimoimiseksi. Annokset 400 mg ja 600 mg pitää antaa kerran vuorokaudessa. Sen sijaan 800 mg:n annos pitää antaa kahdesti vuorokaudessa 400 mg:n annoksina aamuin illoin.

Jos potilas ei pysty nielaisemaan kalvopäällysteisiä tabletteja kokonaisina, voi tabletit liuottaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua. Tarvittava määrä tabletteja lisätään sopivaan määrään juotavaa (noin 50 ml yhtä 100 mg:n tablettia varten ja 200 ml yhtä 400 mg:n tablettia varten), jota sitten sekoitetaan lusikalla. Suspensio on otettava heti sen jälkeen, kun tabletti(/tabletit) on liennut.

Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

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

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

Annoksen suurentamista 600 mg:sta suurimpaan annokseen 800 mg (400 mg annosteltuna kahdesti vuorokaudessa) blastikriisissä oleville potilaille voidaan harkita seuraavissa tapauksissa edellyttäen,

ettei vaikeita haittavaikutuksia ja vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombosytopeniaa ole esiintynyt: jos tauti etenee (ajankohdasta riippumatta); jos vähintään 3 kuukauden hoito ei ole tuottanut tyydyttävää hematologista vastetta; jos 12 kuukauden hoito ei ole tuottanut sytogeneettistä vastetta; tai jos aiemmin saavutettu hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste häviää. Potilaita on seurattava huolellisesti, kun annosta nostetaan, koska korkeammilla annoksilla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia.

Annostus lapsille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

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

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

Annostus aikuisille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

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

Annostus pediatriisille potilaille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan (mg/m^2). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /vrk (600 mg:n kokonaisannos ei saa ylittyä).

Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg/vrk.

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

Annostus hypereosinofiilisessä oireyhtymässä (HES)/kroonisessa eosinofiilisessä leukemiassa (CEL)

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)

Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg/vrk.

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

Hoidon kesto: Kliinisessä GIST-tutkimuksessa imatinibihoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni. Tulosten analysoinnin aikaan hoidon keston mediaani oli 7 kuukautta (7 päivää - 13 kuukautta). Hoidon keskeyttämisen vaikutusta vasteen saavuttamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Aikuispotilaille, GIST:in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg päivässä. Optimaalinen hoitoaika ei ole vielä vakiintunut. Tämän indikaation tueksi tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa hoitoaika oli 36 kuukautta (ks. kohta 5.1).

Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 800 mg/vrk.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Muut kuin hematologiset haittavaikutukset

Jos imatinibin käytön yhteydessä ilmenee vakava, muu kuin hematologinen haittavaikutus, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun se on tarkoituksenmukaista haittavaikutuksen alkuperäiseen vakavuuteen nähden.

Mikäli bilirubiini nousee $> 3 \times$ viitevälin ylärajan (ULN) tai mikäli transaminaasit nousevat $> 5 \times$ viitevälin ylärajan, imatinibihoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut $< 1,5 \times$ viitevälin ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet $< 2,5 \times$ viitevälin ylärajan. Imatinibihoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan per m^2 /vrk.

Hematologiset haittavaikutukset

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyytti-arvo $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (eli sillä, jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).
----------------------------------	---	---

MDS/MPD ja GIST (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (eli sillä, jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä tasolle < $50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg:n annoksella.
Lasten kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä tasolle < $50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m²:n annoksella.
Kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $10 \times 10^9/l$	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 20 \times 10^9/l$, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen

Lasten kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 10 ⁹ /l	300 mg:n annoksella. 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg/m ² :aan. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg/m ² :aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10 ⁹ /l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 10 ⁹ /l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg/m ² :n annoksella.
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i> (annos 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 10 ⁹ /l	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg. 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 10 ⁹ /l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 10 ⁹ /l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.
ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä ^a joka ilmenee vähintään 1 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen		

Erityisryhmät

Käyttö lapsille: Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomiposiitivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, *dermatofibrosarcoma protuberans* tai HES/CEL, on hyvin vähän kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = viitevälin yläraja laitoksessa

ASAT = asparaattiaminotransferaasi

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Hypotyreoosi

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

Maksatoksisuus

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

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

Nesteretentio

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

Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuoto

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

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

Tuumorilyysisyndrooma

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

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

Laboratoriokokeet

Täydellinen verenkuva on määritettävä säännöllisesti imatinibihoidon aikana. Kroonista myelooista leukemiaa sairastavien potilaiden imatinibihoitoon on liittynyt neutropeniaa tai trombositopeniaa. Näiden sytopenioiden esiintyminen liittyy todennäköisesti kuitenkin hoidettavan taudin vaiheeseen, ja ne olivat tavallisempia kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihetta tai blastikriisiä sairastavilla kuin kroonista vaihetta sairastavilla potilailla. Imatinibihoito voidaan keskeyttää tai annosta pienentää kohdan 4.2 suositusten mukaan.

Imatinibihoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

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

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

Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pitkittyneen imatinibihoidon pitkäaikaisvaikutuksia lasten kasvuun ei tunneta. Tämän vuoksi imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikuttavat aineet, jotka voivat **suurentaa** imatinibin plasmapitoisuuksia:

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

Vaikuttavat aineet, jotka voivat **pienentää** imatinibin plasmapitoisuuksia:

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet [esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoini, primidoni tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)] saattavat vähentää merkitsevästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi C_{max}-arvoa vähintään 54 % ja AUC_(0-∞)-arvoa vähintään 74 % vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibihoitoa

pahanlaatuisten gliomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä, kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiin tai muiden voimakkaiden CYP3A4-indusoidijien kanssa tulee välttää.

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

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

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

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

In vitro, imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg imatinibi- ja 1000 mg parasetamoliannosten jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

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

Jos potilaan kilpirauhanen on poistettu ja häntä hoidetaan levotyrokseenilla, samanaikainen imatinibihoito saattaa pienentää plasman levotyrokseenipitoisuuksia (ks. kohta 4.4). Varovaisuutta on siis syytä noudattaa. Tämän yhteisvaikutuksen syntymekanismia ei kuitenkaan vielä tunneta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

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

Imetys

Imatinibin jakautumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoa. Kahden imettävän naisen tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivinen metaboliitti voivat jakautua äidinmaitoon. Maito-plasmasuhde, joka tutkittiin yhdeltä potilaalta, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakautumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan alhainen (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibi-altistuksen vaikutukset imeväiseen ovat tuntemattomia, imatinibia käyttävien naisten ei tule kuitenkaan imettää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Imatinibilääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Imatinibilääkitystä saavien, hedelmällisyydestään huolissaan olevien potilaiden tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kahta poikkeusta lukuun ottamatta haittavaikutukset olivat samanlaisia kaikissa käyttöaiheissa. KML-potilailla havaittiin enemmän myelosuppressiota kuin GIST-potilailla, mikä johtuu todennäköisesti perustaudista. GIST-tutkimuksessa, jossa potilaiden kasvainta ei voitu leikata ja/tai kasvain oli metastasoitunut, 7 potilaalla (5 %) oli 3/4 asteen (CTC, Common Toxicity Criteria) verenvuoto: ruuansulatuskanavan verenvuoto (3 potilasta); verenvuotoja kasvaimien alueella (3 potilasta) tai molemmat (1 potilas). Ruuansulatuskanavan verenvuodot saattavat olla lähtöisin ruuansulatuskanavan alueella sijaitsevista kasvaimista (ks. kohta 4.4). Ruuansulatuskanavan ja kasvaimen verenvuodot voivat olla vakavia ja joskus kuolemaan johtavia. Yleisimpiä (≥ 10 %) lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia molemmissa potilasryhmissä olivat lievä pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, väsymys, lihassärky, lihaskouristukset ja ihottuma. Pinnalliset turvotukset olivat yleinen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja sitä kuvattiin lähinnä periorbitaaliseksi turvotukseksi ja alaraajaturvotukseksi. Turvotukset olivat kuitenkin harvoin vaikeat, ja ne voitiin hoitaa diureeteilla, muilla tukitoimilla tai imatinibiannosta pienentämällä.

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

Sekalaisia haittavaikutuksia, kuten pleuraeffuusiota, askitesta, keuhkoödeemaa ja nopeaa painonnousua, johon voi liittyä pinnallista turvotusta, voidaan kuvata kollektiivisesti ”nestekertymiksi”. Nämä voidaan yleensä hoitaa keskeyttämällä imatinibihoito väliaikaisesti ja diureeteilla ja muilla asianmukaisilla tukitoimilla. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita blastikriisipotilaita, joilla oli monimuotoinen kliininen tausta ja todettu pleuraeffuusio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta, on kuollut. Kliinisissä tutkimuksissa ei lapsipotilailla havaittu erityisiä turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

Taulukko 1: Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Infektiot	
Melko harvinainen	<i>Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume¹, sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis</i>
Harvinainen	Sieni-infektio
Tuntematon	Hepatiitti B:n uudelleenaktivoituminen*
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Harvinainen	Tuumorilyysisyndrooma
Tuntematon	Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi*
Immuunijärjestelmä	
Tuntematon	Anafylaktinen sokki*
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Neutropenia, trombositopenia, anemia
Yleinen	Pansytopenia, kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia
Harvinainen	Hemolyytinen anemia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus
Melko harvinainen	Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia
Harvinainen	Hyperkalemia, hypomagnesemia
Psyykkiset häiriöt	
Yleinen	Unettomuus

Melko harvinainen	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
Harvinainen	Sekavuustila
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky ²
Yleinen	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
Melko harvinainen	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
Harvinainen	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
Tuntematon	Aivoturvotus*
Silmät	
Yleinen	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtäminen
Melko harvinainen	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
Harvinainen	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
Tuntematon	Lasiaisen verenvuoto*
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ³ , keuhkoödeema
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, <i>angina pectoris</i> , perikardiumeffuusio
Tuntematon	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
Verisuonisto⁴	
Yleinen	Punastuminen, verenvuoto
Melko harvinainen	Hypertensio, hematomat, subduraalihakematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
Tuntematon	Tromboosi/embolia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
Melko harvinainen	Pleuraeffuusio ⁵ , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
Harvinainen	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
Tuntematon	Akuutti hengitysvajaus ¹¹ *, interstitiaalinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu ⁶
Yleinen	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
Melko harvinainen	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto ⁷ , röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus

<i>Harvinainen</i>	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
<i>Tuntematon</i>	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
Maksa ja sappi	
<i>Yleinen</i>	Kohonneet maksaentsyymiarvot
<i>Melko harvinainen</i>	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
<i>Harvinainen</i>	Maksan vajaatoiminta ⁸ , maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudος	
<i>Hyvin yleinen</i>	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
<i>Yleinen</i>	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyyssreaktiot
<i>Melko harvinainen</i>	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukkakarvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset
<i>Harvinainen</i>	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, <i>erythema multiforme</i> , leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
<i>Tuntematon</i>	Palmoplantaarinen erytrodystesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
<i>Hyvin yleinen</i>	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu ⁹ , nivelkipu, luukipu ¹⁰)
<i>Yleinen</i>	Nivelten turvotus
<i>Melko harvinainen</i>	Nivelten ja lihasten jäykkyys
<i>Harvinainen</i>	Lihashäikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia
<i>Tuntematon</i>	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkanekroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*
Munuaiset ja virtsatiet	
<i>Melko harvinainen</i>	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
<i>Tuntematon</i>	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Melko harvinainen</i>	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
<i>Harvinainen</i>	Hemorraginen keltarauhanen/munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
<i>Hyvin yleinen</i>	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys

<i>Yleinen</i>	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarka), vilunväreet, jäykkyys
<i>Melko harvinainen</i>	Rintakipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
<i>Hyvin yleinen</i>	Painon nousu
<i>Yleinen</i>	Painon lasku
<i>Melko harvinainen</i>	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot
<i>Harvinainen</i>	Kohonneet veren amylaasiarvot

- * Tämän tyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä imatinibin markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploraatiivisissa tutkimuksissa toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibihoitoon ei voida välttämättä pystyä arvioimaan luotettavasti.
- 1 Keuhkokuumeita ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
 - 2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.
 - 3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia, kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa, todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
 - 4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaukset, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
 - 5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
 - 6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.
 - 8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.
 - 9 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoitoon aikana tai sen päättymisen jälkeen.
 - 10 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.
 - 11 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektoita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.

Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet

Hematologia

KML-potilailla sytopeniat, etenkin neutropenia ja trombositopenia, ovat olleet yhdenmukainen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja tiedot viittaavat siihen, että esiintymistiheys on suurempi suurilla $\geq 750 \text{ mg:n}$ annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös taudin vaiheesta. Kolmannen ja neljännen asteen neutropenioiden ($\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) ja trombositopenioiden (trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/\text{l}$) esiintymistiheys oli 4–6 kertaa suurempi blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa olevilla potilailla (neutropenia 59–64 % ja trombositopenia 44–63 %) verrattuna kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa oleviin potilaisiin, joiden sairaus oli vasta diagnosoitu (neutropenia 16,7 % ja trombositopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidussa kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja trombositopeniaa (trombosyytti-arvo $< 10 \times 10^9/\text{l}$) < 1 %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2–3 viikkoa ja trombositopeniajaksojen yleensä 3–4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä hoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen

sytopeniat, kuten neutropenia, trombositopenia ja anemia. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

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

Biokemia

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Aikuiset

1200 mg–1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1–10 päivän välillä): Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäykset, trombositopenia, pansytopenia, vatsakipu, päänsärky, vähentynyt ruokahalu.

1800 mg–3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniinifosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta, joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunutta neutrofiililukua, kohonneita transaminaasilukuja.

8 g–10 g (kerta-annos): Oksentelua ja ruuansulatuskanavan kipua on raportoitu.

Pediatriset potilaat

Yksi 3-vuotias poika, joka altistui 400 mg:n kerta-annokselle, koki oksentelua, ripulia sekä ruokahaluttomuutta, ja toinen 3-vuotias poika, joka altistui 980 mg kerta-annokselle, koki veren valkosolumäärän alenemista sekä ripulia.

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Näyttö imatinibin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauteen kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämisetua, ei ole.

Kolme suurta kansainvälistä avointa, kontrolloimatonta, II vaiheen tutkimusta tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisivaihetta. Lisäksi lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

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

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

Päävastemuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (eli blastisolujen täydellisenä poistumisena luuytimestä ja verestä, mutta ilman täydellistä perifeerisen veren palautumista ennalleen, kuten täydellisessä vasteessa käy) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %, $p = 0,0220$). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

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

Taulukko 2: Vasteet aikuisilla suoritetussa kroonista myelooista leukemiaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa

	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi ($n = 260$)
	% potilaista (CI 95 %)
Hematologinen vaste ¹	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste ²	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen (Varmistettu ³) [95 % :n luottamusväli]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Osittainen	8 %
¹ Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen): Täydellinen hematologinen vaste (CHR): Tutkimus 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, verihiutaleet $\geq 100 \times 10^9/l$, ei blastisoluja veressä, blastisolut luuytimessä < 5 %, ei luuytimenulkoista tautia] Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta $ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$ ja verihiutaleet $\geq 20 \times 10^9/l$. Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): < 15 % blastisoluja luuytimessä ja perifeerisessä veressä, < 30 % blastisoluja + promyelosyyttejä luuytimessä ja perifeerisessä veressä, < 20 % basofiileja perifeerisessä veressä, ei luuytimenulkoista tautia pernaa ja maksaa lukuun ottamatta. ² Sytogeneettisen vasteen kriteerit: Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %). ³ Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta.	

Pediatriset potilaat: I. faasin suurenevin annoksien tehtyyn tutkimukseen osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML ($n = 11$) tai blastikriisissä oleva KML tai

Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n = 15). Tutkimukseen osallistuneita potilaita oli ennen tutkimusta hoidettu tehokkaasti. 46 %:lle potilaista oli tehty luuydinsiirto ja 73 %:lle oli annettu kemoterapiaa useilla eri lääkeaineilla. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m²/vrk (n = 5), 340 mg/m²/vrk (n = 9), 440 mg/m²/vrk (n = 7) ja 570 mg/m²/vrk (n = 5). 9 kroonisen vaiheen KML:aa sairastavasta potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot ovat käytettävissä, 4 potilasta (44 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 3 potilasta (33 %) osittaisen sytogeneettisen vasteen. Huomattavan sytogeneettisen vasteen saavutti siis 77 % potilaista.

II. faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m²/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksettä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluksen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

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

Kliiniset tutkimukset Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Vasta diagnosoitu Ph+ ALL: Kontrolloidussa tutkimuksessa (ADE10), jossa verrattiin imatinibihoitoa ja kemoterapiainduktiota 55 vasta diagnosoidulla, 55-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, monoterapiana annetulla imatinibilla saavutettiin merkitsevästi useammin täydellinen hematologinen vaste kuin kemoterapialla (imatinibi 96,3 %, kemoterapia 50 %; p = 0,0001). Kun kemoterapiapotilaille, joilla ei saavutettu vastetta tai saavutettiin vain heikko vaste, annettiin imatinibia pelastavana hoitona, täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 9 potilaalla 11:sta (81,8 %). Tämän kliinisen vaikutuksen yhteydessä bcr-abl-transkriptien määrä väheni enemmän imatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin kemoterapiapotilailla 2 hoitoviikon jälkeen (p = 0,02). Kaikki potilaat saivat imatinibia ja vakauttavaa kemoterapiaa (ks. Taulukko 3) induktion jälkeen, ja 8 viikon kohdalla bcr-abl-transkriptien määrä oli sama molemmissa hoitoryhmissä. Kuten tutkimusasetelman perusteella oletettiin, remission pituudessa, tautivapaassa elossaoloajassa tai kokonaiseloonjäämisessä ei havaittu eroja. Potilailla, joilla saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa (p = 0,01) että tautivapaassa elossaoloajassa (p = 0,02).

211 vastadiagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 3), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla 158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilaalla 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloonjääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokkiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika, p < 0,001; kokonaiseloonjääminen, p < 0,0001) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).

Taulukko 3: Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito

Tutkimus ADE10	
Esivaihe	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m ² laskimoon, päivät 3, 4, 5;

	MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1
Remission induktio	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 6–7, 13–16; VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14; IDA 8 mg/m ² laskimoon (0,5 h), päivät 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² laskimoon (1 h), päivä 1; Ara-C 60 mg/m ² laskimoon, päivät 22–25, 29–32
Konsolidaatiohoidot I, III, V	MTX 500 mg/m ² laskimoon (24 h), päivät 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² suun kautta, päivät 1–20
Konsolidaatiohoidot II, IV	Ara-C 75 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–5; VM26 60 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–5
Tutkimus AAU02	
Induktiohoito (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisiini 30 mg/m ² laskimoon, päivät 1–3, 15–16; VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² laskimoon, päivät 1, 8; Prednisoni 60 mg/m ² suun kautta, päivät 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² suun kautta, päivät 1–28; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22; Metyyiliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22
Konsolidaatiohoito (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h laskimoon (3 h), päivät 1–4; Mitoksantroni 10 mg/m ² laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1; metyyiliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1
Tutkimus ADE04	
Esivaihe	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; CP 200 mg/m ² laskimoon, päivät 3–5; MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1
Induktiohoito I	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20; Daunorubisiini 45 mg/m ² laskimoon, päivät 6–7, 13–14
Induktiohoito II	CP 1 g/m ² laskimoon (1 h), päivät 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m ² suun kautta, päivät 26–46
Konsolidaatiohoito	DEX 10 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5; Vindesiini 3 mg/m ² laskimoon, päivä 1; MTX 1,5 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1; Etoposidi 250 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 4–5; Ara-C 2x2 g/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5
Tutkimus AJP01	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m ² laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–3; Vinkristiini 1,3 mg/m ² laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m ² /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m ² laskimoon (12 h välein), päivät 2–3, 4 hoitajaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m ² laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5
Tutkimus AUS01	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1–3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/m ² laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1–4 ja 11–14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m ² laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2–3 (yhteensä 8

	hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; Prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprotektaa varten.	
Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini i.v.: laskimoon	

Pediatriset potilaat: I2301-tutkimuksessa avoimeen, sekventiaalisilla kohorteilla toteutettuun, satunnaistamattomaan, vaiheen III monikeskustutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 93 lasta, nuorta ja nuorta aikuista (ikä 1–22 v), joilla oli Ph+ ALL. Potilaat saivat imatinibin (340 mg/m²/vrk) ja intensiivisen kemoterapian yhdistelmähoitoa induktiohoidon jälkeen. Imatinibihoitoa annettiin jaksottaisesti kohorteissa 1–5. Imatinibihoidon kesto pidennettiin ja aloittamista aikaistettiin kohorteittain: kohortissa 1 Imatinibihoito oli vähiten intensiivistä ja kohortissa 5 intensiivistä (ts. jatkuvan, päivittäisen Imatinibihoidon kesto päivinä ensimmäisten kemoterapiahoitojaksojen aikana oli pisin). Kohortin 5 potilailla (n=50) jatkuva, päivittäinen Imatinibialtistus hoidon alkuvaiheessa yhdessä kemoterapian kanssa paransi 4 v elossaoloa ilman tapahtumia (69,6 %) verrattuna historiallisiin verrokkeihin (n=120), jotka saivat tavanomaista kemoterapiaa ilman Imatinibihoitoa (31,6 %). Arvioitu 4 v kokonaiselossaolo kohortin 5 potilailla oli 83,6 % verrattuna historiallisiin verrokkeihin (44,8 %). 20 potilasta 50:stä (40 %) sai hematopoieettisen kantasolusiirron kohortissa 5.

Taulukko 4: Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/m ² /annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15
Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta/iii): päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/m ² /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktio- jakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta/iii): päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44

	L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktio- jakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojaksot 1–4	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29 Vinkristiini (1,5 mg/m ² , laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/m ² , laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/m ² , laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojakso 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3 Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6- merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m ² /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitojaksot) Hoitojaksot 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m ² /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

MESNA = 2-merkaptotaanisulfonaattinatrium, iii = tai kunnes metotreksaattipitoisuus on < 0,1 µmol,
Gy = gray

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

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

Kliiniset tutkimukset myelodysplastisessa oireyhtymässä / myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Imatinibin käytöstä tässä käyttöaiheessa on hyvin vähän kokemusta, ja se perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kliinistä hyötyä tai elinajan pitenemistä ei ole osoitettu yhdessäkään kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyypisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiininytiroosiinikinaaseihin. Tähän tutkimukseen osallistui myös 7 potilasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti. He saivat imatinibia annoksena 400 mg/vrk. Kolme potilasta saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja yksi potilas osittaisen hematologisen vasteen. Alkuperäisen analyysin tekemisvaiheessa neljällä potilaalla todettiin PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, ja näistä potilaista kolme saavutti hematologisen vasteen (2 täydellisen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen). Nämä potilaat olivat 20–72-vuotiaita.

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

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

Pediatrisilla potilailla, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen sairaus, ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Viisi MDS/MPD-tapausta, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu neljässä eri julkaisussa. Nämä potilaat olivat iältään 3 kk–4 vuotta ja imatinibia annettiin annoksin 50 mg/vrk tai 92,5–340 mg/m²/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, sytogeneettisen vasteen ja/tai kliinisen vasteen.

Kliiniset tutkimukset koskien hypereosinofiilista oireyhtymää (HES)/kroonista eosinofiilista leukemiaa (CEL)

Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyypisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100–1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa tapauksertomuksessa ja tapaussarjassa on annettu tietoa 162 potilaasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka saivat imatinibia annoksena 75–800 mg/vrk. Sytogeneettiset poikkeavuudet arvioitiin tässä 176 potilaan kokonaispopulaatiossa 117 potilaalta. Näistä 117 potilaasta 61 todettiin FIP1L1-PDGFR α -fuusiokinaasipositiivisiksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFR α -positiivisiksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFR α -fuusiokinaasipositiivista potilasta saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, joka säilyi kuukausien ajan (vaihteluväli 1+–44+ kuukautta raportointivaiheeseen mennessä). Erään tuoreen julkaisun tietojen mukaan näistä 65 potilaasta 21 saavutti myös täydellisen molekulaarisen remission. Seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta (vaihteluväli 13–67 kuukautta). Nämä potilaat olivat 25–72-vuotiaita. Tutkijat ovat raportoineet tapauksertomuksissa myös oireiston ja elinten toimintahäiriöiden paranemista. Paranemista raportoitiin seuraavissa elinjärjestelmissä: sydän, hermosto, iho/ihonalaiskudokset, hengityselimet/rintakehä/välikarsina, tuki- ja liikuntaelimestö/sidekudokset/verisuonet sekä ruoansulatuskanava.

Kontrolloituja tutkimuksia hypereosinofiilista oireyhtymää tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole tehty. Kolme potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä ja krooninen eosinofiilinen leukemia, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu kolmessa julkaisussa. Nämä potilaat olivat 2–16-vuotiaita ja imatinibia annettiin annoksin 300 mg/m²/vrk tai 200–400 mg/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, täydellisen sytogeneettisen vasteen ja/tai täydellisen molekulaarisen vasteen.

Kliininen tutkimus koskien ruuansulatuskanavan stroomakasvaimia (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut

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

Ensisijainen tehon osoitus perustui objektiivisten vasteiden määrään. Kasvainten piti olla mitattavissa ainakin yhdellä kasvainalueella ja vasteen luokittelu perustui SWOG-kriteeriin (Southwestern Oncology Group). Tulokset on esitetty Taulukossa 5.

Taulukko 5 Paras hoitovaste (kasvaimiin) GIST-tutkimuksessa STIB2222

Paras hoitovaste	Kaikki annokset (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
------------------	--

Täydellinen vaste	1 (0,7)
Osittainen vaste	98 (66,7)
Vakiintunut sairaus	23 (15,6)
Etenevä sairaus	18 (12,2)
Ei mitattavissa	5 (3,4)
Tuntematon	2 (1,4)

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

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

Kliiniset tutkimukset liitännäishoidon GISTistä

Liitännäishoitotilanteissa imatinibia tutkittiin kaksoissokkoutetussa, pitkäaikaisessa, lumelääkekontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (Z9001) 773 potilaalla. Potilaiden ikä vaihteli 18 vuodesta 91 vuoteen. Potilailla, joilla oli kudonäytteeseen perustuva diagnoosi ensivaiheen GIST:istä, jossa oli immunokemiallisesti osoitettu Kit-proteiini sekä kasvaimen maksimikoko ≥ 3 cm, ja täydellinen resektio ensivaiheen GIST:istä tehtynä 14-70 päivää ennen rekisteröintiä otettiin mukaan. Ensivaiheen GIST:in poistoleikkauksen jälkeen potilaat sokkoutettiin yhteen kahdesta tutkimushaarasta: imatinibia 400 mg/päivä tai vastaavanlainen lumelääke yhden vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli uusiutumismvapaa eloonjääminen (recurrence-free survival [RFS]), joka määriteltiin sokkoutuksen ajankohdasta uusiutumisen ajankohtaan tai kuolemaan, mistä tahansa syystä.

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

Potilaiden primaari GIST:in uusiutumisriskiä leikkauksen jälkeen arvioitiin takautuvasti seuraaviin ennustetekijöihin perustuen: kasvaimen kokoon, mitoosi-indeksiin, sijaintiin. Mitoosi-indeksi-tietoja oli saatavilla 556 potilaalta 713 potilaasta lähtöryhmien mukaisesta populaatiosta (ITT, intention-to-treat). Alaryhmän analyysitulokset United States National Institutes of Health (NIH) ja Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) -riskiluokitukseen perustuen ovat esitetty Taulukossa 6. Etua ei voitu osoittaa matalan ja erittäin matalan riskin ryhmissä. Kokonaiseloönjäämisetua ei ollut havaittavissa.

Taulukko 6 Tutkimuksen Z9001 yhteenveto RFS analyysi AFIP –riskiluokitukseen perustuen

Riski-	Riskitaso	Potilaiden	Tapahtumien	Kokonais	RFS arviot (%)
--------	-----------	------------	-------------	----------	----------------

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

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

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

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

36 kk:n imatinibihoito pidensi RFS:ää merkitsevästi verrattuna 12 kk:n imatinibihoitoon (kokonaisriskisuhde [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Taulukko 7, Kuva 1).

36 kk:n imatinibihoito pidensi merkitsevästi myös kokonaiselossaoloa verrattuna 12 kk:n imatinibihoitoon (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Taulukko 7, Kuva 2).

Pidempi hoidon kesto (> 36 kuukautta) voi viivästyttää uusien relapsien ilmaantumissajankohtaa; tämän löydöksen vaikutus kokonaiselossaoloon jää kuitenkin tuntemattomaksi.

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

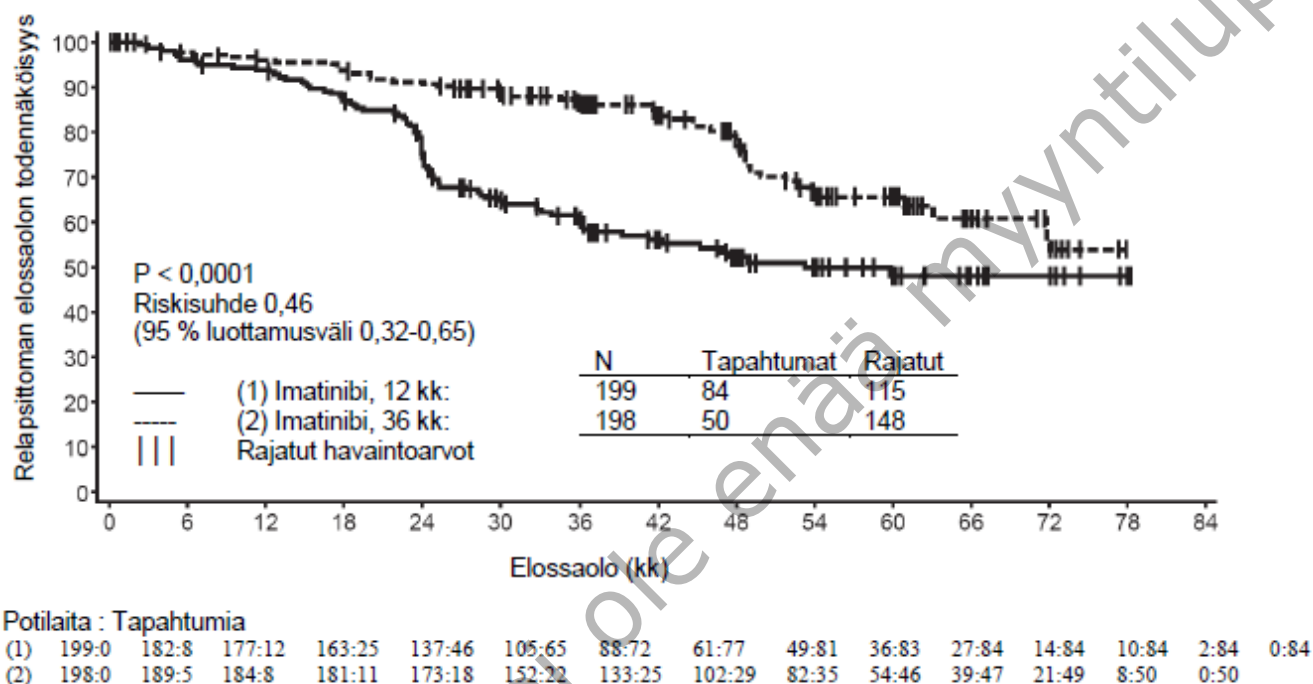
36 kuukauden imatinibihoito oli 12 kuukauden hoitoa parempi ITT-analyysissä, joka sisälsi koko tutkimuspopulaation. Suunnitellussa mutaatiotyypin mukaisessa alaryhmäanalyysissä 36 kuukauden hoidossa potilailla, joilla oli mutaatio eksonissa 11, RFS:n HR oli 0,35 [95 %:n luottamusväli: 0,22, 0,56]. Muille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

Taulukko 7 12 kk:n ja 36 kk:n imatinibihoidot (SSGXVIII/AIO-tutkimus)

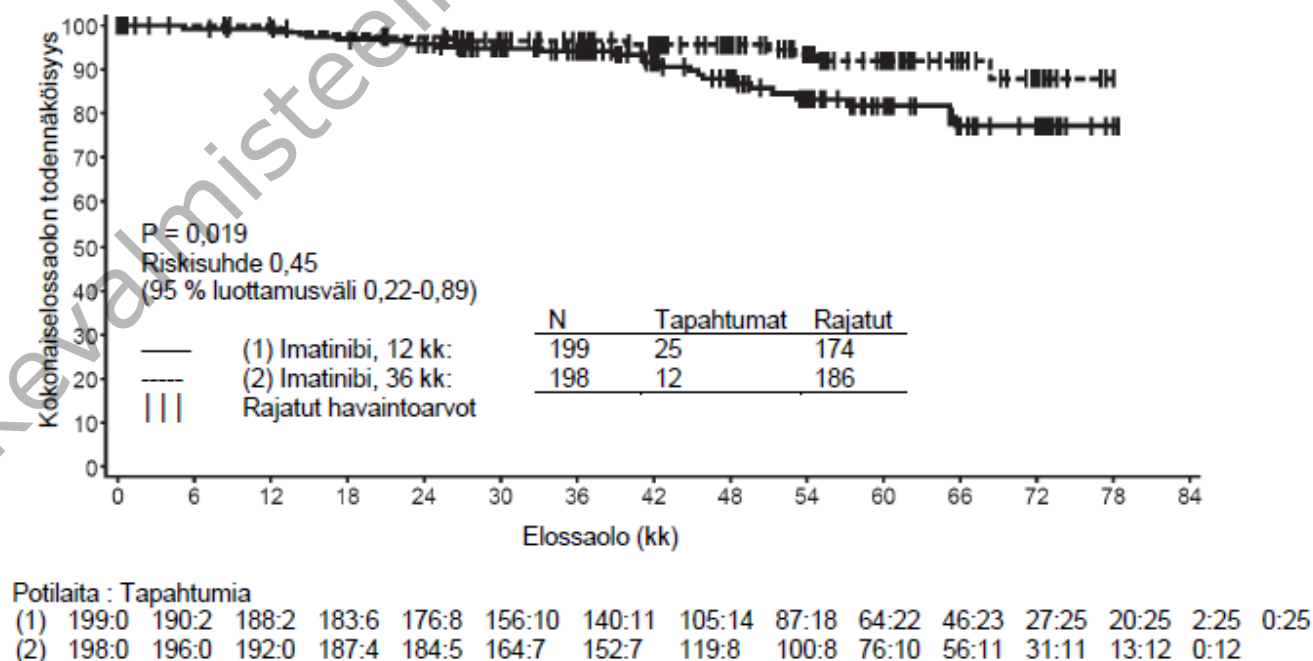
RFS	12 kk:n hoitoryhmä % (luottamusväli)	36 kk:n hoitoryhmä % (luottamusväli)
12 kk	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 kk	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 kk	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 kk	52,3 (44,0–59,8)	78,3 (70,8–84,1)

60 kk	47,9 (39,0–56,3)	65,6 (56,1–73,4)
Elossaolo		
36 kk	94,0 (89,5–96,7)	96,3 (92,4–98,2)
48 kk	87,9 (81,1–92,3)	95,6 (91,2–97,8)
60 kk	81,7 (73,0–87,8)	92,0 (85,3–95,7)

Kuva 1 Ensijaisen päätetapahtuman (relapsiton elossaolo, RFS) Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)



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



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

Kliiniset tutkimukset *dermatofibrosarcoma protuberansin* (DFSP) hoidossa

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

Dermatofibrosarcoma protuberansia sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Kolmessa julkaisussa on raportoitu viisi potilasta, joilla oli DFSP ja siihen liittyvä PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytyminen. Näiden potilaiden iät vaihtelivat vastasyntyneestä neljääntoista vuoteen. Imatinibia annettiin annoksin 50 mg/vrk tai 400–520 mg/m²/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat osittaisen ja/tai täydellisen vasteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imatinibin farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kliinisesti merkittävin pitoisuuksin imatinibi sitoutui plasman proteiineihin noin 95 %:sti *in vitro* -tutkimusten perusteella; lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

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

In vitro -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450-entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkkeitä (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/l}$) ja flukonatsoli (IC_{50} 118 $\mu\text{mol/l}$) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka plasmassa

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

Farmakokinetiikka GIST-potilailla

Käytettäessä samaa annosta (400 mg vuorokaudessa), GIST-potilailla vakaan tilan altistus oli 1,5-kertaa suurempi kuin KML-potilailla havaittu. Alustavan GIST-potilaille tehdyn populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan kolme muuttujaa (albumiini, valkosolumäärä, bilirubiini) vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi imatinibin farmakokinetiikkaan. Pienentynyt albumiinin määrä vähensi puhdistumaa (CL/f); ja valkosolujen suurempi määrä vähensi CL/f :tä. Nämä riippuvuudet eivät kuitenkaan ole niin voimakkaita, että annostusta täytyisi muuttaa. Tässä potilasryhmässä maksan metastaasien esiintyminen voi mahdollisesti johtaa maksan vajaatoimintaan ja metabolian heikkenemiseen.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Farmakokinetiikka pediatriisilla potilailla

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

Hematologista sairautta (KML, Ph+ ALL tai muu imatinibilla hoidettava hematologinen sairaus) sairastavilla pediatriisilla potilailla toteutetun poolatun populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella imatinibin puhdistuma suurenee kehon pinta-alan suurentuessa. Kehon pinta-alan vaikutuksen suhteen tehtyjen korjausten jälkeen muilla demografisilla tekijöillä kuten iällä, painolla ja painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia imatinibialtistukseen. Analyysi vahvisti, että imatinibialtistus oli samaa luokkaa pediatriisilla potilailla, jotka saivat 260 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 400 mg kerran vuorokaudessa) tai 340 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 600 mg kerran vuorokaudessa), ja aikuispotilailla, jotka saivat imatinibia 400 mg tai 600 mg kerran vuorokaudessa.

Elintoimintojen heikkeneminen

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Kaksi viikkoa hoidetuilla apinoilla havaittiin munuaistoksisuutta, johon liittyi pesäkemäistä mineralisaatiota ja munuaistiehyeiden laajenemista ja tubulusnekroosia. Usealla apinalla havaittiin veren ureatypen (BUN) ja kreatiniinin nousua. Rotilla 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa ≥ 6 mg/kg-annoksilla havaittiin munuaisnystyn ja virtsarakon välimuotoisen epiteelin (transitional epithelium) hyperplasiaa, johon ei liittynyt muutoksia seerumi- tai virtsa-arvoissa. Imatinibin pitkäaikaisessa annostuksessa havaittiin opportunististen infektioiden määrän kasvu.

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

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

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

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

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

Nuorilla rotilla (päivät 10 - 70 syntymän jälkeen) suoritettussa kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei todettu uusia kohde-elimiä niiden tunnettujen kohde-elinten lisäksi, jotka on todettu aikuisilla rotilla. Nuorilla eläimillä suoritettussa toksisuustutkimuksessa todettiin vaikutuksia eläinten kasvuun sekä hidastunutta emättimen avautumista ja esinahan eriytymistä annoksilla, jotka tuottivat noin 0,3 - 2 kertaa suuremman altistuksen kuin mitä suurin suositeltu annos, 340 mg/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla. Lisäksi kuolleisuutta todettiin nuorilla eläimillä (vieroitusvaiheen aikoihin) noin 2 kertaa suuremmalla altistuksella kuin mitä suurin suositeltu annos, 340 mg/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla.

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

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinooma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5- tai 0,3-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Lapsilla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinooma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinoomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaissytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinoomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista lapsilla (AUC:n perusteella) annostasolla 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

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

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

Vaikuttava aine imatinibi aiheuttaa ympäristöriskin sedimentissä eläville eliöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

vedetön kalsiumvetyfosfaatti
krospovidoni
magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi
makrogoli
keltainen rautaoksidi (E 172)
talkki
titaanidioksidi (E 171)
punainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al-läpipainopakkaukset.
OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaukset.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 60 tai 120 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot: 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 tai 180 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa läpipainopakkauksessa.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkauskoot: 30 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot: 30 x 1 tai 90 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia perforoidussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)
EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit
Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömät, oranssit kapselit, joiden alaosassa merkintä ”7629” ja kansiosassa merkintä ”TEVA” mustalla värillä. Kapseleiden sisällä on valkoista tai vaalean keltaista, rakeistettua jauhetta.

Kapselin pituus on 19,1–19,7 mm ja leveys 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömät, oranssit kapselit, joiden alaosassa merkintä ”7630” ja kansiosassa merkintä ”TEVA” mustalla värillä. Kapseleiden sisällä on valkoista tai vaalean keltaista, rakeistettua jauhetta.

Kapselin pituus on 23,0–23,6 mm ja leveys 8,53 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu

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

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Määrätty annos tulee antaa suun kautta aterian yhteydessä ja ison vesilasillisen kera ruuansulatuskanavan ärsytyksen riskin minimoimiseksi. Annokset 400 mg ja 600 mg pitää antaa kerran vuorokaudessa. Sen sijaan 800 mg:n annos pitää antaa kahdesti vuorokaudessa 400 mg:n annoksina aamulla ja illalla. Jos potilas (lapsi) ei pysty nielaisemaan kapselia kokonaisuutena, voidaan sen sisältö sekoittaa lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua. Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Siksi hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka avaavat kapselin, tulee neuvota käsittelemään kapselin sisältöä varoen ja välttämään aineen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin (ks. kohta 4.6). Kädet tulee pestä välittömästi avoimien kapselien käsittelemisen jälkeen.

Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 600 mg/vrk.

Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on $\geq 30\%$ blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

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

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

Annostus lapsille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan (mg/m^2). Kroonisen vaiheen KML:a ja pitkälle edennyt KML:a sairastaville lapsille suositellaan annosta $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ vuorokaudessa

(kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

Annoksen suurentamista 340 mg/m²:stä vuorokaudessa 570 mg/m²:een vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg) lapsille voidaan harkita seuraavissa tapauksissa edellyttäen, ettei vaikeita haittavaikutuksia ja vaikeaa leukemiaan liittymätöntä neutropeniaa tai trombositopeniaa ole esiintynyt: jos tauti etenee (ajankohdasta riippumatta); jos vähintään 3 kuukauden hoito ei ole tuottanut tyydyttävää hematologista vastetta; jos 12 kuukauden hoito ei ole tuottanut sytogenettistä vastetta tai jos aiemmin saavutettu hematologinen ja/tai sytogeneettinen vaste häviää. Potilaita on seurattava huolellisesti, kun annosta nostetaan, koska korkeammilla annoksilla voi esiintyä enemmän haittavaikutuksia.

Annostus aikuisille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

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

Annostus pediatriisille potilaille Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Lasten annostus perustuu kehon pinta-alaan (mg/m²). Ph+ ALL -lapsipotilaille suositeltu annos on 340 mg/m²/vrk (600 mg:n kokonaisannos ei saa ylittyä).

Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg/vrk.

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

Annostus hypereosinofiilisessä oireyhtymässä (HES)/kroonisessa eosinofiilisessä leukemiassa (CEL)

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

Annostus ruuansulatuskanavan stroomakasvaimissa (GIST)

Aikuispotilaille, joilla on pahanlaatuinen ruuansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg/vrk.

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

Hoidon kesto: Kliinisessä GIST-tutkimuksessa imatinibihoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni. Tulosten analysoinnin aikaan hoidon keston mediaani oli 7 kuukautta (7 päivää - 13 kuukautta). Hoidon keskeyttämisen vaikutusta vasteen saavuttamisen jälkeen ei ole tutkittu.

Aikuispotilaille, GIST'in resektion jälkeiseen liitännäishoitoon, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 400 mg päivässä. Optimaalinen hoitoaika ei ole vielä vakiintunut. Tämän indikaation tueksi tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa hoitoaika oli 36 kuukautta (ks. kohta 5.1).

Annostus *dermatofibrosarcoma protuberansissa* (DFSP)

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu Imatinib Teva B.V. -annos on 800 mg/vrk.

Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi

Muut kuin hematologiset haittavaikutukset

Jos imatinibin käytön yhteydessä ilmenee vakava, muu kuin hematologinen haittavaikutus, hoito on keskeytettävä, kunnes tilanne on normalisoitunut. Sen jälkeen hoito voidaan aloittaa uudelleen, kun se on tarkoituksenmukaista haittavaikutuksen alkuperäiseen vakavuuteen nähden.

Mikäli bilirubiini nousee $> 3 \times$ viitevälin ylärajan (ULN) tai mikäli transaminaasit nousevat $> 5 \times$ yli viitevälin ylärajan, imatinibihoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut $< 1,5 \times$ viitevälin ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet $< 2,5 \times$ viitevälin ylärajan. Imatinibihoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan per m^2 /vrk.

Hematologiset haittavaikutukset

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä vaikean neutropenian ja trombositopenian vuoksi suositellaan oheisen taulukon mukaisesti.

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombositopenian vuoksi:

HES/CEL (aloitusannos 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiarvo $< 50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombositointi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (eli sillä, jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).
----------------------------------	--	--

MDS/MPD ja GIST (aloitusannos 400 mg) HES/CEL (annos 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (eli sillä, jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä tasolle < $50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg:n annoksella.
Lasten kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $50 \times 10^9/l$	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). 3. Jos ANC palaa tasolle < $1,0 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä tasolle < $50 \times 10^9/l$, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m²:n annoksella.
Kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ ja/tai trombosyyttiä < $10 \times 10^9/l$	1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on $\geq 1 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiä $\geq 20 \times 10^9/l$, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen

Lasten kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m²)	^aANC < 0,5 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvo < 10 x 10⁹/l	300 mg:n annoksella. 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia). 2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg/m²:aan. 3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg/m²:aan. 4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vielä liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 10⁹/l ja trombosyytti-arvo ≥ 20 x 10⁹/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg/m²:n annoksella.
<i>Dermatofibrosarcoma protuberans</i> (annos 800 mg)	ANC < 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvo < 50 x 10⁹/l	1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 10⁹/l ja trombosyytti-arvo ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg. 3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 10⁹/l ja/tai trombosyytti-arvo tasolle < 50 x 10⁹/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella.
ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä ^a joka ilmenee vähintään 1 kuukautta kestäneen hoidon jälkeen		

Erityisryhmät

Käyttö lapsille: Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomiposiitivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, *dermatofibrosarcoma protuberans* tai HES/CEL, on hyvin vähän kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

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

ULN = viitevälin yläraja laitoksessa

ASAT = asparaattiaminotransferaasi

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

Hypotyreoosi

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

Maksatoksisuus

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

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

Nesteretentio

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

Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuoto

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

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

Tuumorilyysisyndrooma

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

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

Laboratoriokokeet

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

Imatinibihoitoa saavien potilaiden maksan toimintaa (transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi) pitää seurata säännöllisesti.

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

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

Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pitkittyneen imatinibihoidon pitkäaikaisvaikutuksia lasten kasvuun ei tunneta. Tämän vuoksi imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seuranta suositellaan (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Vaikuttavat aineet, jotka voivat **suurentaa** imatinibin plasmapitoisuuksia:

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

Vaikuttavat aineet, jotka voivat **pienentää** imatinibin plasmapitoisuuksia:

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet [esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoini, primidoni tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)] saattavat vähentää merkitsevästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi C_{max} -arvoa vähintään 54 % ja AUC_(0-∞)-arvoa vähintään 74 % vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibihoitoa

pahanlaatuisten gliomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiin tai muiden voimakkaiden CYP3A4-indusoidijien kanssa tulee välttää.

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

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

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

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

In vitro, imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg imatinibi- ja 1000 mg parasetamoliannosten jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehoitettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

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

Imetys

Imatinibin jakautumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoa. Kahden imettävän naisen tutkimuksessa paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivinen metaboliitti voivat jakautua äidinmaitoon. Maito-plasmasuhde, joka tutkittiin yhdeltä potilaalta, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, joka viittaa metaboliitin suurempaan jakautumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan alhainen (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibi-altistuksen vaikutukset imeväiseen ovat tuntemattomia, imatinibia käyttävien naisten ei tule kuitenkaan imettää.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3). Imatinibilääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Imatinibilääkitystä saavien, hedelmällisyydestään huolissaan olevien potilaiden tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Kahta poikkeusta lukuun ottamatta haittavaikutukset olivat samanlaisia kaikissa käyttöaiheissa. KML-potilailla havaittiin enemmän myelosuppressiota kuin GIST-potilailla, mikä johtuu todennäköisesti perustaudista. GIST-tutkimuksessa, jossa potilaiden kasvainta ei voitu leikata ja/tai kasvain oli metastasoitunut 7 potilaalla (5 %) oli 3/4 asteen (CTC, Common Toxicity Criteria) verenvuoto: ruuansulatuskanavan verenvuoto (3 potilasta); verenvuotoja kasvaimien alueella (3 potilasta) tai molemmat (1 potilas). Ruuansulatuskanavan verenvuodot saattavat olla lähtöisin ruuansulatuskanavan alueella sijaitsevista kasvaimista (ks. kohta 4.4). Ruuansulatuskanavan ja kasvaimen verenvuodot voivat olla vakavia ja joskus kuolemaan johtavia. Yleisimpiä ($\geq 10\%$) lääkkeisiin liittyviä haittavaikutuksia molemmissa potilasryhmissä olivat lievä pahoinvointi, oksentelu, ripuli, vatsakipu, väsymys, lihassärky, lihaskouristukset ja ihottuma. Pinnalliset turvotukset olivat yleinen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja sitä kuvattiin lähinnä periorbitaaliseksi turvotukseksi ja alaraajaturvotukseksi. Turvotukset olivat kuitenkin harvoin vaikeat, ja ne voitiin hoitaa diureeteilla, muilla tukitoimilla tai imatinibiannosta pienentämällä.

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

Sekalaisia haittavaikutuksia, kuten pleuraeffuusiota, askitesta, keuhkoödeemaa ja nopeaa painonnousua, johon voi liittyä pinnallista turvotusta, voidaan kuvata kollektiivisesti ”nestekertymiksi”. Nämä voidaan yleensä hoitaa keskeyttämällä imatinibihoito väliaikaisesti ja diureeteilla ja muilla asianmukaisilla tukitoimilla. Jotkut näistä haittavaikutuksista saattavat kuitenkin olla vakavia tai hengenvaarallisia, ja useita blastikriisipotilaita, joilla oli monimuotoinen kliininen tausta ja todettu pleuraeffuusio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai munuaisten vajaatoiminta, on kuollut. Kliinisissä tutkimuksissa ei lapsipotilailla havaittu erityisiä turvallisuuteen liittyviä löydöksiä.

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet.

Taulukko 1: Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

Melko harvinainen	Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus
Harvinainen	Sekavuustila
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky ²
Yleinen	Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto
Melko harvinainen	Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto
Harvinainen	Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus
Tuntematon	Aivoturvotus*
Silmät	
Yleinen	Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen
Melko harvinainen	Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus
Harvinainen	Kaihi, glaukooma, papillan turvotus
Tuntematon	Lasialaisen verenvuoto*
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen
Sydän	
Melko harvinainen	Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta ³ , keuhkoödeema
Harvinainen	Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio
Tuntematon	Perikardiitti*, sydäntamponaatio*
Verisuonisto⁴	
Yleinen	Punastuminen, verenvuoto
Melko harvinainen	Hypertensio, hematomat, subduraalihakematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö
Tuntematon	Tromboosi/embolia*
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä
Melko harvinainen	Pleuraeffuusio ⁵ , nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus
Harvinainen	Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto
Tuntematon	Akuutti hengitysvajaus ^{11*} , interstitiaalinen keuhkosairaus*
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu ⁶
Yleinen	Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti
Melko harvinainen	Suutulehdus, suun haavaumat, ruoansulatuskanavan verenvuoto ⁷ , röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus

Harvinainen	Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus
Tuntematon	Ileus/suolentukkeuma*, ruoansulatuskanavan perforaatio*, divertikuliitti*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)*
Maksa ja sappi	
Yleinen	Kohonneet maksaentsyymiarvot
Melko harvinainen	Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus
Harvinainen	Maksan vajaatoiminta ⁸ , maksanekroosi
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma
Yleinen	Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyyssreaktiot
Melko harvinainen	Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukkakarvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset
Harvinainen	Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioödeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP)
Tuntematon	Palmoplantaarinen erytrodystesiaoireyhtymä*, likenoidinen keratoosi*, punajäkälä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)*
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Hyvin yleinen	Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu ⁹ , nivelkipu, luukipu ¹⁰)
Yleinen	Nivelten turvotus
Melko harvinainen	Nivelten ja lihasten jäykkyys
Harvinainen	Lihashäikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia
Tuntematon	Avaskulaarinen nekroosi / lonkkanekroosi*, kasvun hidastuminen lapsilla*
Munuaiset ja virtsatiet	
Melko harvinainen	Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys
Tuntematon	Krooninen munuaisten vajaatoiminta
Sukupuolielimet ja rinnat	
Melko harvinainen	Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus
Harvinainen	Hemorraginen keltarauhanen/ munasarjakysta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys

Yleinen	Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarka), vilunväreet, jäykkyys
Melko harvinainen	Rintakipu, huonovointisuus
Tutkimukset	
Hyvin yleinen	Painon nousu
Yleinen	Painon lasku
Melko harvinainen	Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfaatin arvot
Harvinainen	Kohonneet veren amylaasiarvot

- * Tämän tyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä imatinibin markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploraatiivisissa tutkimuksissa toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibialtistuksen kanssa ei välttämättä pystytä arvioimaan luotettavasti.
- 1 Keuhkokuumeita ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
 - 2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.
 - 3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
 - 4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaukset, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.
 - 5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.
 - 6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.
 - 8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.
 - 9 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen.
 - 10 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.
 - 11 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektoita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.

Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet

Hematologia

KML-potilailla sytopeniat, etenkin neutropenia ja trombositopenia, ovat olleet yhdenmukainen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja tiedot viittaavat siihen, että esiintymistiheys on suurempi suurilla $\geq 750 \text{ mg:n}$ annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös taudin vaiheesta. Kolmannen ja neljännen asteen neutropenioiden ($\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$) ja trombositopenioiden (trombosyytti-arvo $< 50 \times 10^9/\text{l}$) esiintymistiheys oli 4–6 kertaa suurempi blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa olevilla potilailla (neutropenia 59–64 % ja trombositopenia 44–63 %) verrattuna kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa oleviin potilaisiin, joiden sairaus oli vasta diagnosoitu (neutropenia 16,7 % ja trombositopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidussa kroonisen myeloosin leukemian kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja trombositopeniaa (trombosyytti-arvo $< 10 \times 10^9/\text{l}$) < 1 %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2–3 viikkoa ja trombositopeniajaksojen yleensä 3–4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä hoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen

sytopeniat, kuten neutropenia, trombositopenia ja anemia. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

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

Biokemia

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumista on ilmoitettu BCR-ABL-tyrosiinkininaasin estäjien käytön yhteydessä. Tämä aiheutti joissakin tapauksissa maksan vajaatoimintaa tai fulminanttia hepatiittia, joka johti maksansiirtoon tai kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

Aikuiset

1200 mg–1600 mg (kestäen vaihtelevasti 1–10 päivän välillä): Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäykset, trombositopenia, pansytopenia, vatsakipu, päänsärky, vähentynyt ruokahalu.

1800 mg–3200 mg (jopa 3200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniinifosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6400 mg (kerta-annos): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta, joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta, kasvojen turvotusta, alentunutta neutrofiililukua, kohonneita transaminaasilukuja.

8 g–10 g (kerta-annos): Oksentelua ja ruuansulatuskanavan kipua on raportoitu.

Pediatriset potilaat

Yksi 3-vuotias poika, joka altistui 400 mg:n kerta-annokselle, koki oksentelua, ripulia sekä ruokahaluttomuutta, ja toinen 3-vuotias poika, joka altistui 980 mg kerta-annokselle, koki veren valkosolumäärän alenemista sekä ripulia.

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

Näyttö imatinibin tehosta perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään ja aikaan ilman taudin etenemistä. Kontrolloituja tutkimuksia, jotka osoittaisivat kliinistä tehoa, kuten sairauteen kuuluvien oireiden vähenemistä tai elonjäämisetua, ei ole.

Kolme suurta kansainvälistä avointa, kontrolloimatonta, II vaiheen tutkimusta tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisivaihetta. Lisäksi lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

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

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

Päävastemuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (eli blastisolujen täydellisenä poistumisena luuytimeä ja verestä, mutta ilman täydellistä perifeerisen veren palautumista ennalleen, kuten täydellisessä vasteessa käy) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %, $p = 0,0220$). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

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

Taulukko 2: Vasteet aikuisilla suoritetussa kroonista myelooista leukemiaa koskevassa kliinisessä tutkimuksessa

	Tutkimus 0102 38 kuukauden tiedot Myeloinen blastikriisi ($n = 260$)
	% potilaista (CI 95 %)
Hematologinen vaste ¹	31 % (25,2–36,8)
Täydellinen hematologinen vaste (CHR)	8 %
Ei näyttöä leukemiasta (NEL)	5 %
Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC)	18 %
Huomattava sytogeneettinen vaste ²	15 % (11,2–20,4)
Täydellinen (Varmistettu ³) [95 % :n luottamusväli]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Osittainen	8 %

¹ Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan ≥ 4 viikon jälkeen):

Tutkimus 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, verihiutaleet $\geq 100 \times 10^9/l$, ei blastisoluja veressä, blastisolut luuytimessä $< 5 \%$, ei luuytimenulkoista tautia]
Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisessa vasteessa, mutta $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ ja trombosyyttiarvo $\geq 20 \times 10^9/l$.

Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): $< 15 \%$ blastisoluja luuytimessä ja perifeerisessä veressä, $< 30 \%$ blastisoluja + promyelosyyttejä luuytimessä ja perifeerisessä veressä, $< 20 \%$ basofiileja perifeerisessä veressä, ei luuytimenulkoista tautia pernaa ja maksaa lukuun ottamatta.

² Sytogeneettisen vasteen kriteerit:

Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste:
Täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja), osittainen (1–35 %).

³ Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta.

Pediatriset potilaat: I. faasin suurenevin annoksin tehtyyn tutkimukseen osallistui yhteensä 26 alle 18-vuotiasta lasta, joilla oli joko kroonisen vaiheen KML (n = 11) tai blastikriisissä oleva KML tai Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti leukemia (n = 15). Tutkimukseen osallistuneita potilaita oli ennen tutkimusta hoidettu tehokkaasti. 46 %:lle potilaista oli tehty luuydinsiirto ja 73 %:lle oli annettu kemoterapiaa useilla eri lääkeaineilla. Potilaat saivat imatinibia 260 mg/m²/vrk (n = 5), 340 mg/m²/vrk (n = 9), 440 mg/m²/vrk (n = 7) ja 570 mg/m²/vrk (n = 5). 9 kroonisen vaiheen KML:aa sairastavasta potilaasta, joiden sytogeneettiset tiedot ovat käytettävissä, 4 potilasta (44 %) saavutti täydellisen sytogeneettisen vasteen ja 3 potilasta (33 %) osittaisen sytogeneettisen vasteen. Huomattavan sytogeneettisen vasteen saavutti siis 77 % potilaista.

II. faasin avoimeen, yhdellä hoitoryhmällä toteutettavaan monikeskustutkimukseen osallistui yhteensä 51 lasta, joilla oli äskettäin diagnosoitu ja hoitamaton kroonisen vaiheen KML. Potilaat saivat imatinibia 340 mg/m²/vrk, ja hoitoa annettiin keskeytyksellä ellei annosta rajoittavaa toksisuutta ilmennyt. Imatinibihoito sai aikaan nopean hoitovasteen lapsilla, joiden KML oli äskettäin diagnosoitu, ja täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 78 %:lla potilaista 8 viikon hoidon jälkeen. Huomattavaan täydelliseen hematologiseen vasteprosenttiin liittyi myös täydellisen sytogeneettisen vasteen kehittyminen 65 %:lle potilaista, mikä vastaa aikuisilla saatuja tuloksia. Lisäksi osittainen sytogeneettinen vaste todettiin 16 %:lla potilaista, ja huomattava sytogeneettinen vaste saavutettiin 81 %:lla potilaista. Suurimmalla osalla potilaista, joilla todettiin täydellinen sytogeneettinen vaste, se kehittyi 3–10 kuukaudessa. Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 5,6 kuukautta Kaplan-Meierin estimaattiin perustuen.

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

Kliiniset tutkimukset Philadelphia-kromosomipositiivisessa akuutissa lymfaattisessa leukemiassa (Ph+ ALL)

Vasta diagnosoitu Ph+ ALL: Kontrolloidussa tutkimuksessa (ADE10), jossa verrattiin imatinibihoitoa ja kemoterapiainduktiota 55 vasta diagnosoidulla, 55-vuotiaalla tai sitä vanhemmalla potilaalla, monoterapiana annettulla imatinibilla saavutettiin merkitsevästi useammin täydellinen hematologinen vaste kuin kemoterapialla (imatinibi 96,3 %, kemoterapia 50 %; p = 0,0001). Kun kemoterapiapotilaille, joilla ei saavutettu vastetta tai saavutettiin vain heikko vaste, annettiin imatinibia pelastavana hoitona, täydellinen hematologinen vaste saavutettiin 9 potilaalla 11:sta (81,8 %). Tämän kliinisen vaikutuksen yhteydessä bcr-abl-transkriptien määrä väheni enemmän imatinibihoitoa saaneilla potilailla kuin kemoterapiapotilailla 2 hoitoviikon jälkeen (p = 0,02). Kaikki potilaat saivat imatinibia ja vakauttavaa kemoterapiaa (ks. Taulukko 3) induktion jälkeen, ja 8 viikon kohdalla bcr-abl-transkriptien määrä oli sama molemmissa hoitoryhmissä. Kuten tutkimusasetelman

perusteella oletettiin, remission pituudessa, tautivapaassa elossaoloajassa tai kokonaiseloajassa ei havaittu eroja. Potilailla, joilla saavutettiin täydellinen molekulaarinen vaste ja minimaalinen jäännöstauti, saavutettiin kuitenkin parempia tuloksia sekä remission kestossa ($p = 0,01$) että tautivapaassa elossaoloajassa ($p = 0,02$).

211 vastadiagnosoidun Ph+ ALL-potilaan populaatiossa tehdyissä neljässä kontrolloimattomassa kliinisessä tutkimuksessa (AAU02, ADE04, AJP01 ja AUS01) saadut tulokset ovat yhdenmukaisia edellä kuvattujen tulosten kanssa. Kun imatinibi yhdistettiin kemoterapiainduktioon (ks. Taulukko 3), saavutettiin täydellinen hematologinen vaste 93 %:lla potilaista (147 potilaalla 158 arviointikelpoisesta potilaasta) ja huomattava sytogeneettinen vaste 90 %:lla (19 potilaalla 21 arviointikelpoisesta potilaasta). Täydellinen molekulaarinen vaste saavutettiin 48 %:lla (49 potilaalla 102 arviointikelpoisesta potilaasta). Tautivapaa elossaoloaika ja kokonaiseloajajääminen olivat johdonmukaisesti yli 1 vuoden ja parempia kuin historiallisessa verrokkiryhmässä (tautivapaa elossaoloaika, $p < 0,001$; kokonaiseloajajääminen, $p < 0,0001$) kahdessa tutkimuksessa (AJP01 ja AUS01).

Taulukko 3: Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito

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

	Etoposidi 250 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 4–5; Ara-C 2x2 g/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5
Tutkimus AJP01	
Induktiohoito	CP 1,2 g/m ² laskimoon (3 h), päivä 1; Daunorubisiini 60 mg/m ² laskimoon (1 h), päivät 1–3; Vinkristiini 1,3 mg/m ² laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21; Prednisoloni 60 mg/m ² /vrk suun kautta
Konsolidaatiohoito	Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m ² laskimoon (12 h välein), päivät 2–3, 4 hoitojaksoa
Ylläpitohoito	VCR 1,3 g/m ² laskimoon, päivä 1; Prednisoloni 60 mg/m ² suun kautta, päivät 1–5
Tutkimus AUS01	
Induktio- ja konsolidaatiohoito	Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m ² laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1–3; Vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11; Doksorubisiini 50 mg/m ² laskimoon (24 h), päivä 4; DEX 40 mg/vrk päivinä 1–4 ja 11–14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/m ² laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m ² laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2–3 (yhteensä 8 hoitojaksoa)
Ylläpitohoito	VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan; Prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan
Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprotektia varten.	
Ara-C: sytosiinirabidosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini; i.v.: laskimoon	

Pediatriset potilaat: I2301-tutkimuksessa avoimeen, sekventiaalisilla kohorteilla toteutettuun, satunnaistamattomaan, vaiheen III monikeskustutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 93 lasta, nuorta ja nuorta aikuista (ikä 1–22 v), joilla oli Ph+ ALL. Potilaat saivat imatinibin (340 mg/m²/vrk) ja intensiivisen kemoterapian yhdistelmähoitoa induktiohoidon jälkeen. Imatinibihoitoa annettiin jaksottaisesti kohorteissa 1–5. Imatinibihoito kestoa pidennettiin ja aloittamista aikaistettiin kohorteittain: kohortissa 1 imatinibihoito oli vähiten intensiivistä ja kohortissa 5 intensiivisintä (ts. jatkuvan, päivittäisen imatinibihoito kestoa päivinä ensimmäisten kemoterapiahoitojaksojen aikana oli pisin). Kohortin 5 potilailla (n=50) jatkuva, päivittäinen imatinibihoito hoidon alkuvaiheessa yhdessä kemoterapian kanssa paransi 4 v elossaoloa ilman tapahtumia (69,6 %) verrattuna historiallisiin verrokkeihin (n=120), jotka saivat tavanomaista kemoterapiaa ilman imatinibihoitoa (31,6 %). Arvioitu 4 v kokonaiselossaolo kohortin 5 potilailla oli 83,6 % verrattuna historiallisiin verrokkeihin (44,8 %). 20 potilasta 50:stä (40 %) sai hematopoieettisen kantasolusiirron kohortissa 5.

Taulukko 4: Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa

Konsolidaatiojakso 1 (3 viikkoa)	Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 Ifosfamidi (1,8 g/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1–5 MESNA (360 mg/m ² /annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15
Konsolidaatiojakso 2 (3 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta/iii): päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1 Sytarabiini (3 g/m ² /annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC

	> 1 500 neutropenian jälkeen
Uudelleeninduktio- jakso 1 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 1 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Uudelleeninduktio- jakso 2 (3 viikkoa)	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15 Daunorubisiini (45 mg/m ² /vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2 Syklofosfamidi (250 mg/m ² /annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4 PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m ² , lihakseen): päivä 4 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21
Tehostusjakso 2 (9 viikkoa)	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22 Etoposidi (100 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Syklofosfamidi (300 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 MESNA (150 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 22–26 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen Sytarabiini (3 g/m ² , 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44 L-asparaginaasi (6 000 ky/m ² , lihakseen): päivä 44
Ylläpito (8 viikon hoitajakso) Hoitajakso 1–4	Metotreksaatti (5 g/m ² 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1 Foliinihappo (75 mg/m ² 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m ² laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3 Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29 Vinkristiini (1,5 mg/m ² , laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 8–28 Metotreksaatti (20 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22 Etoposidi (100 mg/m ² , laskimoon): päivät 29–33 Syklofosfamidi (300 mg/m ² , laskimoon): päivät 29–33 MESNA laskimoon, päivät 29–33 Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43
Ylläpito (8 viikon hoitajakso) Hoitajakso 5	Pään sädehoito (vain jakso 5) 12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2 18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3

	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän päänsädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä päänsädehoidon päättymisen jälkeen.) Metotreksaatti (20 mg/m ² /viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Ylläpito (8 viikon hoitojakso) Hoitojakso 6–12	Vinkristiini (1,5 mg/m ² /vrk, laskimoon): päivät 1, 29 Deksametasoni (6 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33 6-merkaptopuriini (75 mg/m ² /vrk, suun kautta): päivät 1–56 Metotreksaatti (20 mg/m ² /viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

MESNA = 2-merkaptopetaanisulfonaattinatrium, iii = tai kunnes metotreksaattipitoisuus on < 0,1 µmol,
Gy = gray

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

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

Kliiniset tutkimukset myelodysplastisessa oireyhtymässä / myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)

Imatinibin käytöstä tässä käyttöaiheessa on hyvin vähän kokemusta, ja se perustuu hematologisten ja sytogeneettisten vasteiden määrään. Kliinistä hyötyä tai elinajan pitenemistä ei ole osoitettu yhdessäkään kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tähän tutkimukseen osallistui myös 7 potilasta, joilla oli myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti. He saivat imatinibia annoksena 400 mg/vrk. Kolme potilasta saavutti täydellisen hematologisen vasteen ja yksi potilas osittaisen hematologisen vasteen. Alkuperäisen analyysin tekemisvaiheessa neljällä potilaalla todettiin PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, ja näistä potilaista kolme saavutti hematologisen vasteen (2 täydellisen ja 1 osittaisen hematologisen vasteen). Nämä potilaat olivat 20–72-vuotiaita.

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

molekulaarisen vasteen 11 potilasta 17:stä (64,7 %).

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

Pediatrisilla potilailla, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen sairaus, ei ole tehty kontrolloituja kliinisiä tutkimuksia. Viisi MDS/MPD-tapausta, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu neljässä eri julkaisussa. Nämä potilaat olivat iältään 3 kk–4 vuotta ja imatinibia annettiin annoksin 50 mg/vrk tai 92,5–340 mg/m²/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, sytogeneettisen vasteen ja/tai kliinisen vasteen.

Kliiniset tutkimukset koskien hypereosinofiilista oireyhtymää (HES)/kroonista eosinofiilista leukemiaa (CEL)

Yhdessä avoimessa vaiheen II kliinisessä monikeskustutkimuksessa (tutkimus B2225) imatinibia annettiin monentyppisille potilaille, joilla oli hengenvaarallisia sairauksia liittyneenä Abl-, Kit- tai PDGFR-proteiinityrosiinikinaaseihin. Tässä tutkimuksessa 14 potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, sai imatinibia annoksena 100–1 000 mg/vrk. Lisäksi 35 julkaistussa tapauksertomuksessa ja tapaussarjassa on annettu tietoa 162 potilaasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia ja jotka saivat imatinibia annoksena 75–800 mg/vrk. Sytogeneettiset poikkeavuudet arvioitiin tässä 176 potilaan kokonaispopulaatiossa 117 potilaalta. Näistä 117 potilaasta 61 todettiin FIP1L1-PDGFR α -fuusiokinaasipositiivisiksi. Kolmessa muussa julkaistussa raportissa on kuvattu vielä 4 hypereosinofiilista oireyhtymää sairastavaa potilasta, jotka todettiin FIP1L1-PDGFR α -positiivisiksi. Kaikki 65 FIP1L1-PDGFR α -fuusiokinaasipositiivista potilasta saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, joka säilyi kuukausien ajan (vaihteluväli 1+–44+ kuukautta raportointivaiheeseen mennessä). Erään tuoreen julkaisun tietojen mukaan näistä 65 potilaasta 21 saavutti myös täydellisen molekulaarisen remission. Seuranta-ajan mediaani oli 28 kuukautta (vaihteluväli 13–67 kuukautta). Nämä potilaat olivat 25–72-vuotiaita. Tutkijat ovat raportoineet tapauksertomuksissa myös oireiston ja muiden elinten toimintahäiriöiden paranemista. Paranemista raportoitiin seuraavissa elinjärjestelmissä: sydän, hermosto, iho/ihonalaiskudokset, hengityselimet/rintakehä/välikarsina, tuki- ja liikuntaelimestö/sidekudokset/verisuonet sekä ruoansulatuskanava.

Kontrolloituja tutkimuksia hypereosinofiilista oireyhtymää tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastavilla pediatrisilla potilailla ei ole tehty. Kolme potilasta, joilla oli hypereosinofiilinen oireyhtymä ja krooninen eosinofiilinen leukemia, joihin liittyi PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytymistä, on raportoitu kolmessa julkaisussa. Nämä potilaat olivat 2–16-vuotiaita ja imatinibia annettiin annoksin 300 mg/m²/vrk tai 200–400 mg/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat täydellisen hematologisen vasteen, täydellisen sytogeneettisen vasteen ja/tai täydellisen molekulaarisen vasteen.

Kliininen tutkimus koskien ruoansulatuskanavan stroomakasvaimia (GIST), jota ei voida leikata ja/tai joka on metastasoitunut

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

Ensisijainen tehon osoitus perustui objektiivisten vasteiden määrään. Kasvainten piti olla mitattavissa ainakin yhdellä kasvainalueella ja vasteen luokittelu perustui SWOG-kriteeriin (Southwestern Oncology Group). Tulokset on esitetty Taulukossa 5.

Taulukko 5 Paras hoitovaste (kasvaimiin) GIST-tutkimuksessa STIB2222

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

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

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

Kliiniset tutkimukset liitännäishoidon GISTistä

Liitännäishoitotilanteessa imatinibia tutkittiin kaksoissokkoutetussa, pitkäaikaisessa, lumelääkekontrolloidussa faasin III monikeskustutkimuksessa (Z9001) 773 potilaalla. Potilaiden ikä vaihteli 18 vuodesta 91 vuoteen. Potilailla, joilla oli kudostäyteeseen perustuva diagnoosi ensivaiheen GIST:istä, jossa oli immunokemiallisesti osoitettu Kit-proteiini sekä kasvaimen maksimikoko ≥ 3 cm, ja täydellinen resektio ensivaiheen GIST:istä tehtynä 14–70 päivää ennen rekisteröintiä otettiin mukaan. Ensivaiheen GIST:in poistoleikkauksen jälkeen potilaat sokkoutettiin yhteen kahdesta tutkimushaarasta: imatinibia 400 mg/päivä tai vastaavanlainen lumelääke yhden vuoden ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli uusiutumismvapaa eloonjääminen (recurrence-free survival [RFS]), joka määriteltiin sokkoutuksen ajankohdasta uusiutumisen ajankohtaan tai kuolemaan, mistä tahansa syystä.

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

Potilaiden primaari GIST:in uusiutumisriskiä leikkauksen jälkeen arvioitiin takautuvasti seuraaviin ennustetekijöihin perustuen: kasvaimen kokoon, mitotoosi-indeksiin, sijaintiin. Mitotoosi-indeksi-tietoja oli saatavilla 556 potilaalta 713 potilaasta lähtöryhmien mukaisesta populaatiosta (ITT, intention-to-treat). Alaryhmän analyysitulokset United States National Institutes of Health (NIH) ja Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) -riskiluokitukseen perustuen ovat esitetty Taulukossa 6. Etua ei voitu osoittaa matalan ja erittäin matalan riskin ryhmissä. Kokonaiseloonjäämistä ei ollut havaittavissa.

Taulukko 6 Tutkimuksen Z9001 yhteenveto RFS analyysi AFIP –riskiluokitukseen perustuen

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

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

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

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

36 kk:n imatinibihoito pidensi RFS:ää merkitsevästi verrattuna 12 kk:n imatinibihoitoon (kokonaisriskisuhde [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Taulukko 7, Kuva 1).

36 kk:n imatinibihoito pidensi merkitsevästi myös kokonaiselossaoloa verrattuna 12 kk:n imatinibihoitoon (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Taulukko 7, Kuva 2).

Pidempi hoidon kesto (> 36 kuukautta) voi viivästyttää uusien relapsien ilmaantumisaikaa; tämän löydöksen vaikutus kokonaiselossaoloon jää kuitenkin tuntemattomaksi.

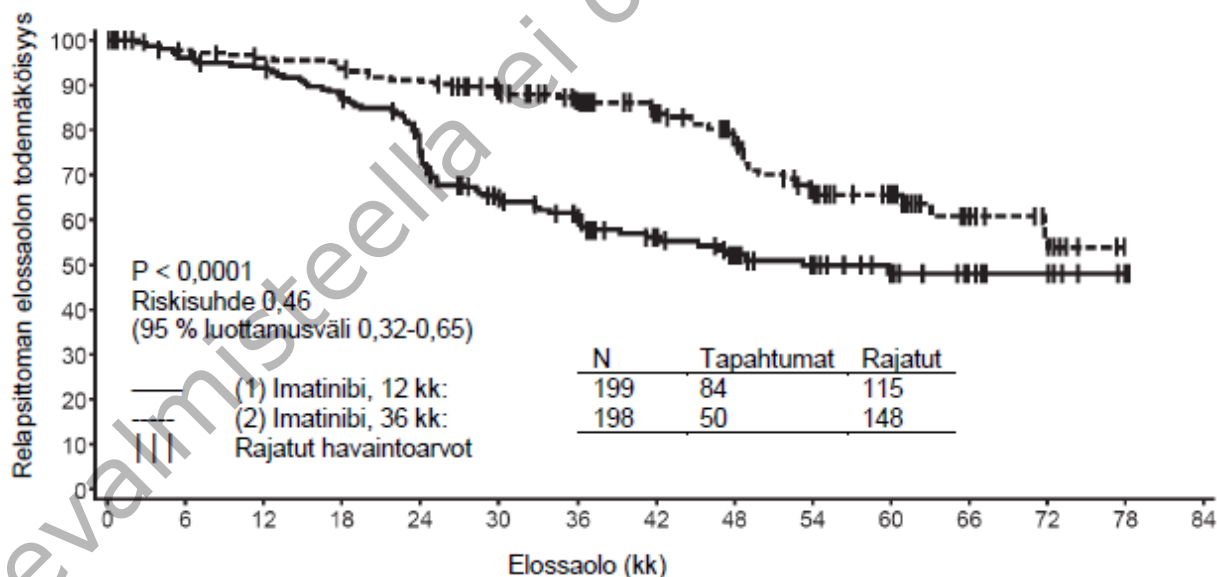
Kuolemantapauksia oli 12 kk:n hoitoryhmässä yhteensä 25 ja 36 kk:n ryhmässä 12.

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

Taulukko 7 12 kk:n ja 36 kk:n imatinibihoidot (SSGXVIII/AIO-tutkimus)

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

Kuva 1 Ensijaisen päätetapahtuman (relapsiton elossaolo, RFS) Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)

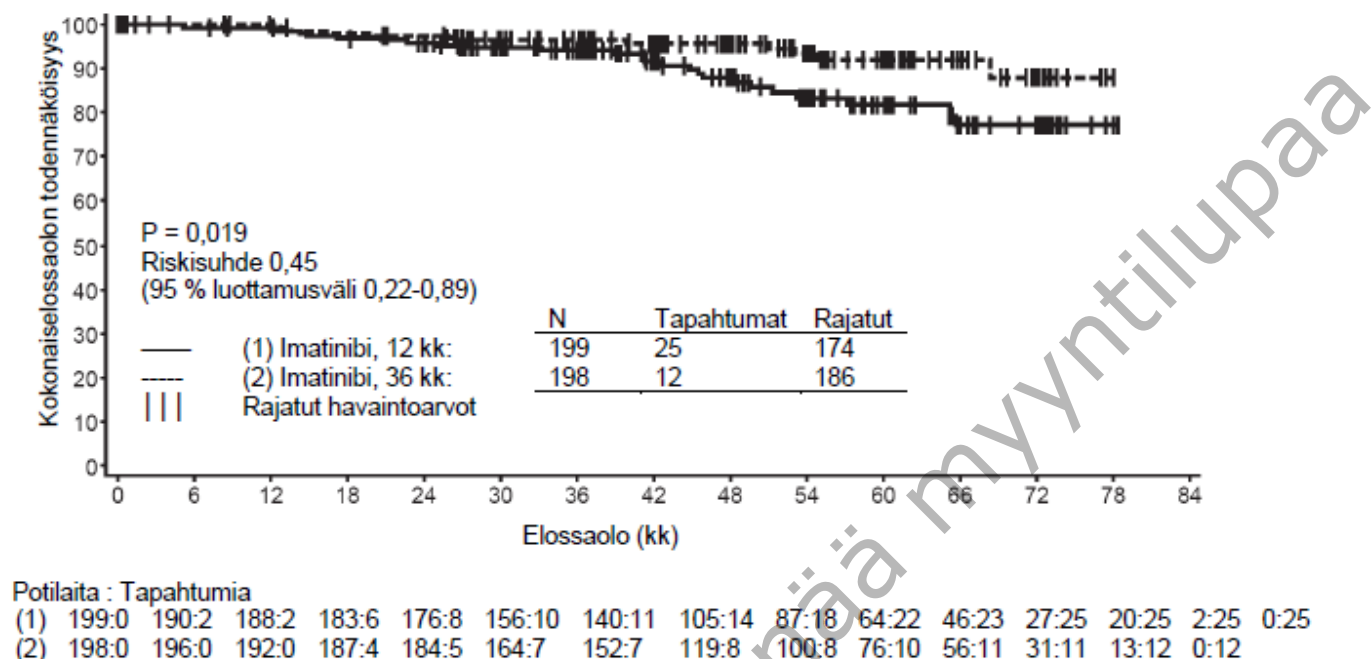


Potilaita : Tapahtumia

(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

Kuva 2

Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-estimaatit (ITT-populaatio)



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

Kliiniset tutkimukset *dermatofibrosarcoma protuberansin* (DFSP) hoidossa

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

Dermatofibrosarcoma protuberansia sairastavilla pediatriisilla potilailla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Kolmessa julkaisussa on raportoitu viisi potilasta, joilla oli DFSP ja siihen liittyvä PDGFR-geenin uudelleenjärjestäytyminen. Näiden potilaiden iät vaihtelivat vastasyntyneestä neljääntoista vuoteen. Imatinibia annettiin annosin 50 mg/vrk tai 400–520 mg/m²/vrk. Kaikki potilaat saavuttivat osittaisen ja/tai täydellisen vasteen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imatinibin farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kliinisesti merkittävin pitoisuuksin imatinibi sitoutui plasman proteiineihin noin 95 %:sti *in vitro* -tutkimusten perusteella, lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

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

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

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

Eliminaatio

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

Farmakokinetiikka plasmassa

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

Farmakokinetiikka GIST-potilailla

Käytettäessä samaa annosta (400 mg vuorokaudessa), GIST-potilailla vakaan tilan altistus oli 1,5-kertaa suurempi kuin KML-potilailla havaittu. Alustavan GIST-potilaille tehdyn

populaatiofarmakokinetiikka-analyysin mukaan kolme muuttujaa (albumiini, valkosolumäärä, bilirubiini) vaikuttivat tilastollisesti merkitsevästi imatinibin farmakokinetiikkaan. Pienentynyt albumiinin määrä vähensi puhdistumaa (CL/f); ja valkosolujen suurempi määrä vähensi CL/f:tä. Nämä riippuvuudet eivät kuitenkaan ole niin voimakkaita, että annostusta täytyisi muuttaa. Tässä potilasryhmässä maksan metastaasien esiintyminen voi mahdollisesti johtaa maksan vajaatoimintaan ja metabolian heikkenemiseen.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Farmakokinetiikka pediatriassa potilailla

Kuten aikuisilla potilailla, lapsipotilailla, sekä I. vaiheen että II. vaiheen tutkimuksissa, imatinibi imeytyi nopeasti suun kautta annettaessa. Annokset 260 ja 340 mg/m²/vrk lapsilla aiheuttivat samankaltaisen altistuksen kuin annokset 400 ja 600 mg aikuisilla. AUC₍₀₋₂₄₎-arvojen vertailu päivinä yksi ja kahdeksan käytettäessä annosta 340 mg/m²/vrk paljasti lääkeaineen 1,7-kertaisen kumuloitumisen toistuvan kerran vuorokaudessa -annostelun yhteydessä.

Hematologista sairautta (KML, Ph+ ALL tai muu imatinibilla hoidettava hematologinen sairaus) sairastavilla pediatriassa potilailla toteutetun poolatun populaatiofarmakokinetiikan analyysin perusteella imatinibin puhdistuma suurenee kehon pinta-alan suurentuessa. Kehon pinta-alan vaikutuksen suhteen tehtyjen korjausten jälkeen muilla demografisilla tekijöillä kuten iällä, painolla ja painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkitseviä vaikutuksia imatinibialtistukseen. Analyysi vahvisti, että imatinibialtistus oli samaa luokkaa pediatriassa potilailla, jotka saivat 260 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 400 mg kerran vuorokaudessa) tai 340 mg/m² kerran vuorokaudessa (enintään 600 mg kerran vuorokaudessa), ja aikuispotilailla, jotka saivat imatinibia 400 mg tai 600 mg kerran vuorokaudessa.

Elintoimintojen heikkeneminen

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

Kaksi viikkoa hoidetuilla apinoilla havaittiin munuaistoksisuutta, johon liittyi pesäkemäistä mineralisaatiota ja munuaistiehyiden laajenemista ja tubulusnekroosia. Usealla apinalla havaittiin veren ureatypen (BUN) ja kreatiniinin nousua. Rotilla 13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa > 6 mg/kg annoksilla havaittiin munuaisnystyn ja virtsarakon välimuotoisen epiteelin (transitional epithelium) hyperplasiaa, johon ei liittynyt muutoksia seerumi- tai virtsa-arvoissa. Imatinibin pitkäaikaisessa annostuksessa havaittiin opportunististen infektioiden määrän kasvu.

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

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

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

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

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

Nuorilla rotilla (päivät 10 - 70 syntymän jälkeen) suoritettussa kehitystoksisuutta koskevassa tutkimuksessa ei todettu uusia kohde-elimiä niiden tunnettujen kohde-elinten lisäksi, jotka on todettu aikuisilla rotilla. Nuorilla eläimillä suoritettussa toksisuustutkimuksessa todettiin vaikutuksia eläinten kasvuun sekä hidastunutta emättimen avautumista ja esinahan eriytymistä annoksilla, jotka tuottivat noin 0,3 - 2 kertaa suuremman altistuksen kuin mitä suurin suositeltu annos, 340 mg/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla. Lisäksi kuolleisuutta todettiin nuorilla eläimillä (vieroitusvaiheen aikoihin) noin 2 kertaa suuremmalla altistuksella kuin mitä suurin suositeltu annos, 340 mg/m², keskimäärin aikaansaa pediatriisilla potilailla.

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

Esinahka- ja häpykielialueilla havaittiin papillooma/karsinooma annoksilla 30 mg/kg/vrk tai yli, mikä vastaa ihmisellä noin 0,5- tai 0,3-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) 400 mg:n ja 800 mg:n vuorokausiannoksella. Lapsilla tämä vastaa 0,4-kertaista altistusta (perustuen AUC:hen) vuorokausiannoksella 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 15 mg/kg/vrk. Munuaisten adenooma/karsinooma, virtsarakon ja virtsaputken papilloomat, ohutsuolen adenokarsinoomat, lisäkilpirauhasten adenoomat, hyvän- ja pahanlaatuiset lisämunuaisytimen kasvaimet, mahalaukun rauhasista vapaan osan papilloomat/karsinoomat havaittiin annoksella 60 mg/kg/vrk, joka vastaa noin 1,7- tai 1-kertaista ihmisen päivittäistä altistumista (AUC:n perusteella) annostasolla 400 mg/vrk tai 800 mg/vrk ja 1,2-kertaista päivittäistä altistumista lapsilla (AUC:n perusteella) annostasolla 340 mg/m²/vrk. Korkein altistumistaso, jolla haitallista vaikutusta ei voitu havaita (NOEL), oli 30 mg/kg/vrk.

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

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

Vaikuttava aine imatinibi aiheuttaa ympäristöriskin sedimentissä eläville eliöille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

mannitoli
krospovidoni
magnesiumstearaatti
vedetön, kolloidinen piidioksidi.

Kapselin kuori:

liivate
titaanidioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)
punainen rautaoksidi (E 172).

Painomuste:

shellakka
musta rautaoksidi (E 172)
propyleeniglykoli.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al-läpipainopakkaukset.
OPA/Al/PVC//Al-läpipainopakkaukset.

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit

Pakkauskoot: 60 tai 120 kovaa kapselia läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot: 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 tai 180 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit

Pakkauskoot: 30 tai 90 kovaa kapselia läpipainopakkauksessa.

Pakkauskoot: 30 x 1 tai 90 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia perforoidussa läpipainopakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)
EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Lääkevalmisteen päinetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
imatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 kalvopäällysteistä tablettia
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
180 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI**

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1243/001 20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/002 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/003 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/004 120 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/005 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/006 180 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/007 20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/008 60 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/009 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/010 120 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/011 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/012 180 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

imatinib teva b.v. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
imatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
imatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kalvopäällysteiset tabletit.

30 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1243/025 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/026 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/027 90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/028 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/029 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/030 30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/031 90 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/17/1243/032 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

imatinib teva b.v. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit
imatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit
imatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

20 x 1 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

60 x 1 kovaa kapselia

120 kovaa kapselia

120 x 1 kovaa kapselia

180 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

imatinib teva b.v. 100 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:

NN:

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit
imatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Pahvikotelo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit
imatinibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kova kapseli sisältää 400 mg imatinibia (mesilaattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kovat kapselit

30 kovaa kapselia
30 x 1 kovaa kapselia
90 kovaa kapselia
90 x 1 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI

**NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1243/033 30 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/034 30 x 1 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/035 90 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/036 90 x 1 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/037 30 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/038 30 x 1 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/039 90 kovaa kapselia
EU/1/17/1243/040 90 x 1 kovaa kapselia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

imatinib teva b.v. 400 mg kovat kapselit

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Läpipainolevy

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit
imatinibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Teva B.V.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imatinib Teva B.V. 100 mg kalvopäällysteiset tabletit imatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V.-lääkettä
3. Miten Imatinib Teva B.V.-lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään

Imatinib Teva B.V. sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tiettyntyyppisiä syöpäsairauksia.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- **Krooninen myeloinen leukemia (KML).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.

Aikuisilla potilailla Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu kaikista edenneimmän sairauden muodon hoitoon (blastikriisi). Lapsilla ja nuorilla Imatinib Teva B.V. -lääkettä voi käyttää kaikissa sairauden vaiheissa (krooninen, kiihtynyt ja blastikriisivaihe).

Imatinib Teva B.V. on myös tarkoitettu seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla ja lapsilla:

- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Imatinib Teva B.V.-lääkettä käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon aikuisilla:

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tiettyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässä pakkausselosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Imatinib Teva B.V. toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä.

Noudata tarkasti kaikkia lääkäritäsi saamiasi ohjeita, vaikka ne eroaisivatkin tässä pakkausselosteessa annetuista yleisistä ohjeista.

Älä käytä Imatinib Teva B.V. -valmistetta

- jos olet allerginen imatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, **kerro lääkärillesi äläkä ota Imatinib Teva B.V. -lääkettä.**

Jos epäilet olevasi allerginen, mutta et ole varma asiasta, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Imatinib Teva B.V. -lääkettä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Teva B.V. voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Teva B.V.:n käyttämistä.**

Jos painosi nousee hyvin nopeasti **Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärillesi.** Imatinib Teva B.V. voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

Lääkärisi seuraa Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan myös verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös hoitona lapsille ja nuorille, joilla on KML. Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiailla lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Ph+ ALL -tautia sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä MPS/MPD-, DFSP-, GIST- tai HES/CEL-tauteja sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Teva B.V. -lääkettä saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Teva B.V.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma-valmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Imatinib Teva B.V.:n vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Teva B.V. -

lääkkeen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Teva B.V. voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imatinib Teva B.V. -lääkettä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Teva B.V.:n raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.
- Älä imetä Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit kokea tämän lääkkeen käytön aikana huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä. Jos saat näitä oireita, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin tunnet olosi taas hyväksi.

3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Teva B.V. voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä kuitenkin juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että jatkat ohjeiden noudattamista niin kauan kuin lääkäri määrää tai apteekkihenkilökunta ohjeistaa. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Imatinib Teva B.V. -lääkkeen annostus

Käyttö aikuisille

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Teva B.V. -tablettia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa KML:aan:**
Tavanomainen aloitusannos on 600 mg, eli 6 tablettia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa GIST-kasvaimiin:**
Aloitusannos on 400 mg, eli 4 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST-kasvainten hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg (8 tablettia), sinun tulee ottaa 4 tablettia aamulla ja 4 tablettia illalla.

- **Jos saat hoitoa Ph+ ALL -tautiin:**
Aloitusannos on 600 mg, eli 6 tablettia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa MDS/MPD-sairauteen:**
Aloitusannos on 400 mg, eli 4 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa HES/CEL-sairauteen:**

Aloitussannos on 100 mg eli 1 tabletti **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteesi perusteella tasolle 400 mg, eli 4 tablettia, **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa DFSP-tautiin:**

Annos on 800 mg vuorokaudessa (8 tablettia), eli 4 tablettia aamulla ja 4 tablettia illalla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta tablettia Imatinib Teva B.V. -lääkettä lapsellesi tulee antaa. Imatinib Teva B.V. -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle ja nuorille annettava päivittäinen kokonaisannos ei KML:n hoidossa saa olla suurempi kuin 800 mg, eikä Ph+ ALL -taudin hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

Milloin ja miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

- **Ota Imatinib Teva B.V. ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana.
- **Nielaise tabletit kokonaisina ison vesilasillisen kera.**

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit sekoittaa ne hiilihapottomaan veteen tai omenamehuun:

- Käytä nestettä noin 50 ml yhtä 100 mg:n tablettia kohti.
- Sekoita lusikalla, kunnes tabletit ovat liuenneet täysin.
- Kun tabletti on liennut, juo välittömästi koko lasin sisältö. Lasiin saattaa jäädä jäämiä liuenneista tableteista.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Miten pitkään Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Jatka Imatinib Teva B.V. -valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

Jos otat enemmän Imatinib Teva B.V. -lääkettä kuin sinun pitäisi

Ota **heti** yhteys lääkäriisi, jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Imatinib Teva B.V. -lääkettä

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Sen jälkeen jatka normaalin aikataulun mukaisesti.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ne ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Mikäli saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro heti asiasta lääkärillesi:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä) **tai yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Nopea painon nousu. Imatinib Teva B.V. -hoito voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikea turvotus).
- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Teva B.V. voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.
- Yllättävä verenvuoto tai mustelmat (jotka eivät johdu loukkaantumisesta).

Melko harvinaisia (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).
- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).
- Pyöräytyksen tunne, huimaus tai pyörtäminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).
- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).
- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).
- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).
- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermoston häiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).
- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).
- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuotoa.
- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.
- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).
- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliittiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).
- Kuulon heikkeneminen.
- Lihashyökkäykset ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressä olevan kaliumin määrän muutoksesta).
- Mustelmat.
- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuutta (pahoinvointia).
- Lihaskouristuksia, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipua tai heikkoutta lihaksissasi (lihasongelmiin merkkejä).
- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtäminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).
- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriotuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyyttä, kipua tai epämiellyttävää tunnetta rinnassa, voimakkaasti vähentynyttä virtsaneritystä ja janon tunnetta ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

Jos saat jonkin yllämainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärillesi.**

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.
- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.
- Ihottuma.
- Lihaskouristukset tai kivut nivelissä, lihaksissa tai luustossa Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).
- Painon nousu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus, painon lasku tai makuaistin häiriöt.
- Huimauksen tai heikotuksen tunne.
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.
- Nenäverenvuoto.
- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.
- Kutina.
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.
- Käsien tai jalkojen puutuminen.
- Suun haavaumat.
- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.
- Suun, ihon tai silmän kuivuus.
- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.
- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imatinib Teva B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on imatinibi.
- Yksi Imatinib Teva B.V. kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.
- Muut aineet ovat: vedetön kalsiumvetyfosfaatti, krospovidoni ja magnesiumstearaatti.
- Tabletin päällyste on tehty osittain hydrolysoidusta polyvinyylialkoholista, makrogolista, keltaisesta rautaoksidista (E 172), talkista, titaanidioksidista (E 171) ja punaisesta rautaoksidista (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat tummankeltaiset tai ruskehtavan oranssit, pyöreät ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on jakouurre. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät "IT" ja "1" jakouurteen kummallekin puolelle. Tabletin halkaisija on noin 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 60 ja 120 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kalvopäällystettyjä tabletteja on saatavana 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 ja 180 x 1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä peforoituina läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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 A.E., 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imatinib Teva B.V. 400 mg kalvopäällysteiset tabletit imatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä
3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään

Imatinib Teva B.V. sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tietyntyyppisiä syöpäsairauksia.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- **Krooninen myeloinen leukemia (KML).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.

Aikuisilla potilailla Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu kaikista edenneimmän sairauden muodon hoitoon (blastikriisi). Lapsilla ja nuorilla Imatinib Teva B.V. -lääkettä voi käyttää kaikissa sairauden vaiheissa (krooninen, kiihtynyt ja blastikriisivaihe).

Imatinib Teva B.V. on myös tarkoitettu seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla ja lapsilla:

- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon aikuisilla:

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyn tyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässä pakkausselosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Imatinib Teva B.V. toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä.

Noudata tarkasti kaikkia lääkäritäsi saamiasi ohjeita, vaikka ne eroaisivatkin tässä pakkausselosteessa annetuista yleisistä ohjeista.

Älä käytä Imatinib Teva B.V. -valmistetta

- jos olet allerginen imatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, **kerro lääkärillesi äläkä ota Imatinib Teva B.V. -lääkettä.**

Jos epäilet olevasi allerginen, mutta et ole varma asiasta, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Imatinib Teva B.V. -lääkettä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Teva B.V. voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Teva B.V.:n käyttämistä.**

Jos painosi nousee hyvin nopeasti **Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärillesi**. Imatinib Teva B.V. voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

Lääkärisi seuraa Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan myös verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös hoitona lapsille ja nuorille, joilla on KML. Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Ph+ ALL -tautia sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä MPS/MPD-, DFSP-, GIST- tai HES/CEL-tauteja sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Teva B.V. -lääkettä saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynnillä.

Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Teva B.V.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Imatinib Teva B.V.:n vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Teva B.V. -

lääkkeen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Teva B.V. voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imatinib Teva B.V. -lääkettä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Teva B.V.:n raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.
- Älä imetä Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit kokea tämän lääkkeen käytön aikana huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä. Jos saat näitä oireita, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin tunnet olosi taas hyväksi.

3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Teva B.V. voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä kuitenkin juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että jatkat ohjeiden noudattamista niin kauan kuin lääkäri määrää tai apteekkihenkilökunta ohjeistaa. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Imatinib Teva B.V. -lääkkeen annostus

Käyttö aikuisille

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Teva B.V. -tablettia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa KML:aan:**
Tavanomainen aloitusannos on 600 mg, eli yksi 400 mg:n tabletti ja kaksi 100 mg:n tablettia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa GIST-kasvaimiin:**
Aloitusannos on 400 mg, eli 1 tabletti **kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST-kasvainten hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg (2 tablettia), sinun tulee ottaa yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla.

- **Jos saat hoitoa Ph+ ALL -tautiin:**
Aloitusannos on 600 mg eli yksi 400 mg:n tabletti ja kaksi 100 mg:n tablettia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa MDS/MPD-sairauteen:**
Aloitusannos on 400 mg eli yksi tabletti **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa HES/CEL-sairauteen:**
Aloitusannos on 100 mg eli yksi 100 mg:n tabletti **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteesi perusteella tasolle 400 mg, eli yksi 400 mg:n tabletti, **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa DFSP-tautiin:**
Annos on 800 mg vuorokaudessa (2 tablettia) eli yksi tabletti aamulla ja toinen tabletti illalla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta tablettia Imatinib Teva B.V. -lääkettä lapsellesi tulee antaa. Imatinib Teva B.V. -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle ja nuorille annettava päivittäinen kokonaisannos ei KML:n hoidossa saa olla suurempi kuin 800 mg, eikä Ph+ ALL -taudin hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

Milloin ja miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

- **Ota Imatinib Teva B.V. ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana.
- **Nielaise tabletit kokonaisina ison vesilasillisen kera.**

Jos et pysty nielemään tabletteja kokonaisina, voit sekoittaa ne hiilihapottomaan veteen tai omenamehuun:

- Käytä nestettä noin 200 ml yhtä 400 mg:n tablettia kohti.
- Sekoita lusikalla kunnes tabletit ovat lienneet täysin.
- Kun tabletti on liennut, juo välittömästi koko lasin sisältö. Lasiin saattaa jäädä jäämiä liuenneista tableteista.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

Miten pitkään Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Jatka Imatinib Teva B.V. -valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

Jos otat enemmän Imatinib Teva B.V. -lääkettä kuin sinun pitäisi

Ota **heti** yhteys lääkäriisi, jos olet vahingossa ottanut liian monta tablettia. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Imatinib Teva B.V. -lääkettä

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Sen jälkeen jatka normaalin aikataulun mukaisesti.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ne ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Mikäli saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro heti asiasta lääkärillesi:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä) **tai yleisiä** (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Nopea painon nousu. Imatinib Teva B.V. -hoito voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikea turvotus).
- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Teva B.V. voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.
- Yllättävä verenvuoto tai mustelmat (jotka eivät johdu loukkaantumisesta).

Melko harvinaisia (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).
- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).
- Pyöräytyksen tunne, huimaus tai pyörtäminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).
- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).
- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).
- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).
- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermoston häiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).
- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).
- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuotoa.
- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.
- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).
- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliittiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).
- Kuulon heikkeneminen.
- Lihashyökkäys ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).
- Mustelmat.
- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuutta (pahoinvointia).
- Lihaskouristuksia, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipua tai heikkoutta lihaksissasi (lihasongelmiin merkkejä).
- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtäminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).
- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriotuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyyttä, kipua tai epämiellyttävää tunnetta rinnassa, voimakkaasti vähentynyttä virtsaneritystä ja janon tunnetta ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

Jos saat jonkin yllämainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärillesi.**

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.
- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.
- Ihottuma.
- Lihaskouristukset tai kivut nivelissä, lihaksissa tai luustossa Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).
- Painon nousu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus, painon lasku tai makuaistin häiriöt.
- Huimauksen tai heikotuksen tunne.
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.
- Nenäverenvuoto.
- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.
- Kutina.
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.
- Käsien tai jalkojen puutuminen.
- Suun haavaumat.
- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.
- Suun, ihon tai silmän kuivuus.
- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.
- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imatinib Teva B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on imatinibi.
- Yksi Imatinib Teva B.V. kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.
- Muut aineet ovat: vedetön kalsiumvetyfosfaatti, krospovidoni ja magnesiumstearaatti.
- Tabletin päällyste on tehty osittain hydrolysoidusta polyvinyylialkoholista, makrogolista, keltaisesta rautaoksidista (E 172), talkista, titaanidioksidista (E 171) ja punaisesta rautaoksidista (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Imatinib Teva B.V. 400 mg:n kalvopäällysteiset tabletit ovat tummankeltaiset tai ruskehtavan oranssit, pitkulaiset ja kalvopäällysteiset tabletit, joiden toisella puolella on jakouurre. Tablettiin on kaiverrettu merkinnät "IT" ja "4" jakouurteen kummallekin puolelle. Tabletin pituus on noin 20 mm ja leveys noin 10 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja on saatavana 30 ja 90 kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Imatinib Teva B.V. 400 mg:n kalvopäällystettyjä tabletteja on saatavana 30x1 ja 90x1 yksittäispakattua kalvopäällysteistä tablettia sisältävinä peforoituina läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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 A.E., 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imatinib Teva B.V. 100 mg kovat kapselit imatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä
3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään

Imatinib Teva B.V. sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tietyntyyppisiä syöpäsairauksia.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- **Krooninen myeloinen leukemia (KML).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.

Aikuisilla potilailla Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu kaikista edenneimmän sairauden muodon hoitoon (blastikriisi). Lapsilla ja nuorilla Imatinib Teva B.V. -lääkettä voi käyttää kaikissa sairauden vaiheissa (krooninen, kiihtynyt ja blastikriisivaihe).

Imatinib Teva B.V. on myös tarkoitettu seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla ja lapsilla:

- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon aikuisilla:

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tiettyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässä pakkausselosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Imatinib Teva B.V. toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä.

Noudata tarkasti kaikkia lääkäritäsi saamiasi ohjeita, vaikka ne eroaisivatkin tässä pakkausselosteessa annetuista yleisistä ohjeista.

Älä käytä Imatinib Teva B.V. -valmistetta

- jos olet allerginen imatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, **kerro lääkärillesi äläkä ota Imatinib Teva B.V. -lääkettä.**

Jos epäilet olevasi allerginen, mutta et ole varma asiasta, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Imatinib Teva B.V. -lääkettä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Teva B.V. voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Teva B.V.:n käyttämistä.**

Jos painosi nousee hyvin nopeasti **Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärillesi.** Imatinib Teva B.V. voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

Lääkärisi seuraa Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan myös verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös hoitona lapsille ja nuorille, joilla on KML. Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiailla lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Ph+ ALL -tautia sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä MPS/MPD-, DFSP-, GIST- tai HES/CEL-tauteja sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Teva B.V. -lääkettä saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynteillä.

Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Teva B.V.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma- ja mäkikuisma- valmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Imatinib Teva B.V.:n vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Teva B.V. -

lääkkeen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Teva B.V. voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imatinib Teva B.V. -lääkettä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Teva B.V.:n raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.
- Älä imetä Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit kokea tämän lääkkeen käytön aikana huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä. Jos saat näitä oireita, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin tunnet olosi taas hyväksi.

3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Teva B.V. voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä kuitenkin juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai on neuvonut. On tärkeää, että jatkat ohjeiden noudattamista niin kauan kuin lääkäri määrää tai apteekkihenkilökunta ohjeistaa. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Imatinib Teva B.V. -lääkkeen annostus

Käyttö aikuisille

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Teva B.V. -kapselia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa KML:aan:**
Tavanomainen aloitusannos on 600 mg, eli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa
- **Jos saat hoitoa GIST-kasvaimiin:**
Aloitusannos on 400 mg, eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST-kasvainten hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg (8 kapselia), sinun tulee ottaa 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

- **Jos saat hoitoa Ph+ ALL -tautiin:**
Aloitusannos on 600 mg eli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa MDS/MPD-sairauteen:**
Aloitusannos on 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa HES/CEL-sairauteen:**
Aloitusannos on 100 mg eli 1 kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteesi perusteella tasolle 400 mg, eli 4 kapselia, **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa DFSP-tautiin:**
Annos on 800 mg vuorokaudessa (8 kapselia) eli 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta kapselia Imatinib Teva B.V. -lääkettä lapsellesi tulee antaa. Imatinib Teva B.V. -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle ja nuorelle annettava päivittäinen kokonaisannos ei KML:n hoidossa saa olla suurempi kuin 800 mg, eikä Ph+ ALL -taudin hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

Milloin ja miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

- **Ota Imatinib Teva B.V. ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana.
- **Nielaise kapselit kokonaisina ison vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapseleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).
- Jos et pysty nielemään kapseleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua.
- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapseleiden avaamisen jälkeen.

Miten pitkään Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Jatka Imatinib Teva B.V. -valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvoo.

Jos otat enemmän Imatinib Teva B.V. -lääkettä kuin sinun pitäisi

Ota **heti** yhteys lääkäriisi, jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Imatinib Teva B.V. -lääkettä

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Sen jälkeen jatka normaalin aikataulun mukaisesti.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ne ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Mikäli saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro heti asiasta lääkärillesi:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä) tai yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Nopea painon nousu. Imatinib Teva B.V. -hoito voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikea turvotus).
- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Teva B.V. voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

- Yllättävä verenvuoto tai mustelmat (jotka eivät johdu loukkaantumisesta).

Melko harvinaisia (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).
- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).
- Pyöräytyksen tunne, huimaus tai pyörtäminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).
- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).
- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).
- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).
- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermoston häiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).
- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).
- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuotoa.
- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.
- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).
- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).
- Kuulon heikkeneminen.
- Lihashyökkäykset ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressä olevan kaliumin määrän muutoksesta).
- Mustelmat.
- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuutta (pahoinvointia).
- Lihaskouristuksia, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipua tai heikkoutta lihaksissa (lihaskouristusten merkkejä).
- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtäminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).
- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriotuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyyttä, kipua tai epämiellyttävää tunnetta rinnassa, voimakkaasti vähentynyttä virtsaneritystä ja janon tunnetta ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

Jos saat jonkin yllämainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärillesi.**

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.
- Ihottuma.
- Lihaskouristukset tai kivut nivelissä, lihaksissa tai luustossa Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).
- Painon nousu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus, painon lasku tai makuaistin häiriöt.
- Huimauksen tai heikotuksen tunne.
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.
- Nenäverenvuoto.
- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.
- Kutina.
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.
- Käsien tai jalkojen puutuminen.
- Suun haavaumat.
- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.
- Suun, ihon tai silmän kuivuus.
- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.
- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imatinib Teva B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on imatinibi.
- Yksi Imatinib Teva B.V. kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 100 mg imatinibia.
- Muut aineet ovat: mannitoli, krospovidoni, magnesiumstearaatti ja vedetön, kolloidinen piidioksidi. Kapselin kuoren ainesosat ovat: liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172). Painomuste koostuu shellakasta, mustasta rautaoksidista (E 172) ja propyleeniglykolista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä, oransseja kapseleita, joiden alaosassa on merkintä ”7629” ja kansiosassa merkintä ”TEVA” mustalla värillä. Kapseleiden sisällä on valkoista tai vaalean keltaista, rakeistettua jauhetta. Kapselin pituus on noin 19 mm ja leveys noin 7 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kovia kapseleita on saatavana 60 ja 120 kovaa kapselia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Imatinib Teva B.V. 100 mg:n kovia kapseleita on saatavana 20x1, 60x1, 120x1 tai 180x1 yksittäispakattua kovaa kapselia sisältävinä perforoituina läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

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

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

Saksa

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 Α.Ε., 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit imatinibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä
3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Imatinib Teva B.V. on ja mihin sitä käytetään

Imatinib Teva B.V. sisältää vaikuttavana aineena imatinibia ja sen vaikutus perustuu poikkeavien solujen kasvun estoon alla luetelluissa sairauksissa, joihin kuuluu tietyntyyppisiä syöpäsairauksia.

Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu seuraavien sairauksien hoitoon:

- **Krooninen myeloinen leukemia (KML).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Krooninen myeloinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (myelosyytit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti.

Aikuisilla potilailla Imatinib Teva B.V. on tarkoitettu kaikista edenneimmän sairauden muodon hoitoon (blastikriisi). Lapsilla ja nuorilla Imatinib Teva B.V. -lääkettä voi käyttää kaikissa sairauden vaiheissa (krooninen, kiihtynyt ja blastikriisivaihe).

Imatinib Teva B.V. on myös tarkoitettu seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla ja lapsilla:

- **Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös seuraavien sairauksien hoitoon aikuisilla:

- **Myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD).** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL).** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.
- **Pahanlaatuiset ruuansulatuskanavan tukikudosten kasvaimet (GIST).** GIST aiheutuu mahan ja suoliston tukikudosten solujen hallitsemattomasta kasvusta.

- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tiettyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Teva B.V. estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässä pakkausselosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

Jos sinulla on kysymyksiä siitä, miten Imatinib Teva B.V. toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärisi puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Teva B.V. -lääkettä

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä.

Noudata tarkasti kaikkia lääkäriltäsi saamiasi ohjeita, vaikka ne eroaisivatkin tässä pakkausselosteessa annetuista yleisistä ohjeista.

Älä käytä Imatinib Teva B.V. -valmistetta

- jos olet allerginen imatinibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos tämä koskee sinua, **kerro lääkärillesi äläkä ota Imatinib Teva B.V. -lääkettä.**

Jos epäilet olevasi allerginen, mutta et ole varma asiasta, kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Imatinib Teva B.V. -lääkettä:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.
- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.
- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Teva B.V. voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektiion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Teva B.V.:n käyttämistä.**

Jos painosi nousee hyvin nopeasti **Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana, kerro asiasta heti lääkärillesi.** Imatinib Teva B.V. voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

Lääkärisi seuraa Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan myös verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

Lapset ja nuoret

Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään myös hoitona lapsille ja nuorille, joilla on KML. Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiailla lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Ph+ ALL -tautia sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä MPS/MPD-, DFSP-, GIST- tai HES/CEL-tauteja sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Teva B.V. -lääkettä saavien lasten tai nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Teva B.V.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuisma- ja mäkikuisma- valmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettynä häiritä Imatinib Teva B.V.:n vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Teva B.V. -

lääkkeen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Teva B.V. voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Imatinib Teva B.V. -lääkettä ei suositella raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Teva B.V.:n raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.
- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana.
- Älä imetä Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana.
- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Teva B.V. -hoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Voit kokea tämän lääkkeen käytön aikana huimausta, uneliaisuutta tai näön hämärtymistä. Jos saat näitä oireita, älä aja autoa tai käytä mitään työvälineitä tai koneita ennen kuin tunnet olosi taas hyväksi.

3. Miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Teva B.V. -lääkettä, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Teva B.V. voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä kuitenkin juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että jatkat ohjeiden noudattamista niin kauan kuin lääkäri määrää tai apteekkihenkilökunta ohjeistaa. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

Imatinib Teva B.V. -lääkkeen annostus

Käyttö aikuisille

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Teva B.V. -kapselia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa KML:aan:**
Tavanomainen aloitusannos on 600 mg, eli yksi 400 mg:n kapseli ja kaksi 100 mg:n kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa GIST-kasvaimiin:**
Aloitusannos on 400 mg, eli 1 kapseli **kerran** vuorokaudessa.

KML:n ja GIST-kasvainten hoidossa lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos päivittäinen annoksesi on 800 mg (2 kapselia), sinun tulee ottaa yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla.

- **Jos saat hoitoa Ph+ ALL -tautiin:**
Aloitusannos on 600 mg eli yksi 400 mg:n kapseli ja kaksi 100 mg:n kapselia **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa MDS/MPD-sairauteen:**
Aloitusannos on 400 mg eli yksi kapseli **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa HES/CEL-sairauteen:**
Aloitussannos on 100 mg eli yksi 100 mg:n kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteesi perusteella tasolle 400 mg, eli yksi 400 mg:n kapseli, **kerran** vuorokaudessa.
- **Jos saat hoitoa DFSP-tautiin:**
Annos on 800 mg vuorokaudessa (2 kapselia) eli yksi kapseli aamulla ja toinen kapseli illalla.

Käyttö lapsille ja nuorille

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta kapselia Imatinib Teva B.V. -lääkettä lapsellesi tulee antaa. Imatinib Teva B.V. -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan. Lapselle ja nuorelle annettava päivittäinen kokonaisannos ei KML:n hoidossa saa olla suurempi kuin 800 mg, eikä Ph+ ALL -taudin hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

Milloin ja miten Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

- **Ota Imatinib Teva B.V. ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Teva B.V. -lääkkeen käytön aikana.
- **Nielaise kapselit kokonaisina ison vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapsleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).
- Jos et pysty nielemään kapsleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen hiilihapotonta vettä tai omenamehua.
- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapselien avaamisen jälkeen.

Miten pitkään Imatinib Teva B.V. -lääkettä käytetään

Jatka Imatinib Teva B.V. käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi neuvo.

Jos otat enemmän Imatinib Teva B.V. -lääkettä kuin sinun pitäisi

Ota **heti** yhteys lääkäriisi, jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Imatinib Teva B.V. -lääkettä

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.
- Sen jälkeen jatka normaalin aikataulun mukaisesti.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Ne ovat tavallisesti lieviä tai kohtalaisia.

Osa haittavaikutuksista voi olla vakavia. Mikäli saat jonkin seuraavista haittavaikutuksista, kerro heti asiasta lääkärillesi:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä) tai yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Nopea painon nousu. Imatinib Teva B.V. -hoito voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikea turvotus).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Teva B.V. voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektoita herkemmin.
- Yllättävä verenvuoto tai mustelmat (jotka eivät johdu loukkaantumisesta).

Melko harvinaisia (enintään 1 käyttäjällä 100:sta) **tai harvinaisia** (enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).
- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).
- Pyörähtyksen tunne, huimaus tai pyörtäminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).
- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).
- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).
- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).
- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).
- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermoston häiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).
- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).
- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuotoa.
- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.
- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).
- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliittiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).
- Kuulon heikkeneminen.
- Lihashyökkäys ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).
- Mustelmat.
- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuutta (pahoinvointia).
- Lihaskouristuksia, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipua tai heikkoutta lihaksissasi (lihasongelmiin merkkejä).
- Lantion kipua, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtäminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).
- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriotuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyyttä, kipua tai epämiellyttävää tunnetta rinnassa, voimakkaasti vähentynyttä virtsaneritystä ja janon tunnetta ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
- Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

Jos saat jonkin yllämainituista oireista, **kerro siitä heti lääkärillesi.**

Muita haittavaikutuksia voivat olla:

Hyvin yleisiä (yli 1 käyttäjällä 10:stä):

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.
- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.
- Ihottuma.
- Lihaskouristukset tai kivut nivelissä, lihaksissa tai luustossa Imatinib Teva B.V. -hoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.
- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).
- Painon nousu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisiä (enintään 1 käyttäjällä 10:stä):

- Ruokahaluttomuus, painon lasku tai makuaistin häiriöt.
- Huimauksen tai heikotuksen tunne.
- Nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- Silmän rähiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.
- Nenäverenvuoto.
- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.
- Kutina.
- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.
- Käsien tai jalkojen puutuminen.
- Suun haavaumat.
- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.
- Suun, ihon tai silmän kuivuus.
- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.
- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Yleisyys tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kämmenten ja jalkapohjien punoitus ja/tai turvotus, johon voi liittyä kihelmöintiä ja polttavaa kipua.
- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Kerro lääkärillesi, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista vaikeana.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Imatinib Teva B.V.:n säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainolevyssä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("Käyt. viim." tai "EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C.

Älä käytä pakkausta, jos se on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Imatinib Teva B.V. sisältää

- Vaikuttava aine on imatinibi.
- Yksi Imatinib Teva B.V. kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia määrän, joka vastaa 400 mg imatinibia.
- Muut aineet ovat: mannitoli, krosopovidoni, magnesiumstearaatti ja vedetön, kolloidinen piidioksidi. Kapselin kuoren ainesosat ovat: liivate, titaanidioksidi (E 171), keltainen rautaoksidi (E 172) ja punainen rautaoksidi (E 172). Painomuste koostuu shellakasta, mustasta rautaoksidista (E 172) ja propyleeniglykolista.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Imatinib Teva B.V. 400 mg kovat kapselit ovat läpinäkymättömiä, oransseja kapseleita, joiden alaosassa on merkintä ”7630” ja kansiosassa merkintä ”TEVA” mustalla värillä. Kapseleiden sisällä on valkoista tai vaalean keltaista, rakeistettua jauhetta. Kapselin pituus on noin 23 mm ja leveys noin 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg:n kovia kapseleita on saatavana 30 ja 90 kovaa kapselia sisältävinä läpipainopakkauksina.

Imatinib Teva B.V. 400 mg:n kovia kapseleita on saatavana 30 x 1 ja 90 x 1 yksittäispakattua kovaa kapselia sisältävinä perforoituina läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

Valmistajat

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

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Iso-Britannia

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Portugal

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.