

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula
Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula
Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula
50 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula
100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula
400 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula
3-as méretű kemény kapszula [kapszula] világossárga kapszulatetővel és ugyancsak világossárga kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „50 mg” felirattal.

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula
1-es méretű kemény kapszula [kapszula] narancssárga kapszulatetővel és ugyancsak világos narancssárga kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „100 mg” felirattal.

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula
00-ás méretű kemény kapszula [kapszula] narancssárga kapszulatetővel és narancssárga kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „400 mg” felirattal.

4. KLINIKAI JELEMLŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+), krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli terápiaként nem jöhet szóba.
- Ph+ CML-ben szenvedő, sikertelen alfa interferon kezelés utáni krónikus fázisban, vagy akcelerált fázisban levő gyermekek kezelése.
- Ph+ CML-ben szenvedő, blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ALL) szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése kemoterápiával integrálva.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.

- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib csontvelő-transzplantáció kimenetelére gyakorolt hatását még nem állapították meg.

Az Imatinib Actavis alkalmazása javallott:

- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberansban (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél az imatinib CML-ben mutatott hatásosságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő felnőtteknél pedig az objektív válaszarány határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan csak igen korlátozott számban állnak rendelkezésre tapasztalatok (lásd 5.1 pont). Nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának ezen betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát - a betegségtől függően – a hematológiai malignitások és malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Adagolás CML-ben szenvedő felnőtt betegek számára

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 600 mg/nap. A blasztos krízis meghatározása: a blasztsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$, vagy a hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: Klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A kezelés leállításának hatását, ha az a teljes cytogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Blasztos krízisben lévő betegeknél, amennyiben nincs jelen súlyos gyógyszer-mellékhatás, ill. súlyos, nem leukaemiával összefüggő neutropenia vagy thrombocytopenia - megfontolható a dózis 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta kétszer 400 mg) emelése a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; ha legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín (mg/m^2) alapján kell kiszámolni. Gyermekek esetében krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML-ben napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dózis ajánlott (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot). A kezelés napi egyszeri dózisban adható, vagy alternatív megoldásként a napi adagot két (reggeli és esti) részre osztva is be lehet adni. Az adagolási javaslat jelenleg csupán kisszámú gyermekgyógyászati beteg adatain alapul (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

Ha nem alakul ki súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia, gyermekeknél megfontolható a napi adag $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re emelése (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot) a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros

monitorozása szükséges, mivel a magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás Ph+ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 600 mg/nap. A kezelés minden fázisát az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvosnak kell felügyelnie.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján újonnan diagnosztizált Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél a kemoterápiával kombinált 600 mg/nap dózisú imatinib hatásos és biztonságos a kemoterápia indukciós, valamint konszolidációs és fenntartó fázisaiban (lásd 5.1 pont). Az imatinib-terápia időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb imatinib-kezelés általában jobb eredményekkel járt.

Recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében az imatinib monoterápia 600 mg/nap dózissal biztonságos, hatásos és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m^2). A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekeknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg-os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 400 mg/nap.

A kezelés időtartama: Az eddig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés időtartamának medián értéke 47 hónap (24 nap-60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegek számára az imatinib ajánlott dózisa 100 mg/nap.

Gyógyszer-mellékhatások hiányában megfontolható a dózis 100 mg-ról 400 mg-ra történő emelése, ha az eredmények értékelése elégtelen terápiai választ mutat.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 800 mg/nap.

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése miatt

Nem hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem hematológiai mellékhatás lép fel az imatinib alkalmazása során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezdhető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint emelkedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal/IULN) a háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint az IULN kevesebb, mint 1,5-szeresére, illetve a transzamináz érték az IULN kevesebb, mint 2,5-szeresére csökken. Az imatinib-terápia ekkor csökkentett napi dózisokkal folytatható. Felnőttek esetében a dózis napi 400 mg-ról 300 mg-ra, vagy 600 mg-ról 400 mg-ra, vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{nap}$ ról $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{nap}$ ra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropeniában és thrombocytopeniában:

HES/CEL (kezdő dózis 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Indítsa újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.
MDS/MPD (kezdő dózis 400 mg) HES/CEL (400 mg-os dózis)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Indítsa újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett dózissal indítsa újra.
Gyermekek- és serdülőkori krónikus fázisú CML (340 mg/m ² dózisban)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Indítsa újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg-ra csökkentett adaggal folytassa.
CML blasztos krízisben, és Ph+ALL-ben (kezdő dózis: 600 mg)	^a ANC $<0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten keresztül fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd folytassa a kezelést 300 mg-mal.

Gyermek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő dózis: 340 mg/m ²)	ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd folytassa a kezelést 200 mg/m² dózissal.
DFSP (400 mg-os dózis)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥ 1,5 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 75 × 10⁹/l értéket. 2. Az imatinib-kezelést 600 mg-mal indítsa újra. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 × 10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a kezelést 400 mg-ra csökkentett imatinib dózissal indítsa újra.
ANC = abszolút neutrofilszám *a* legalább egy hónapos kezelés után következik be		

Különleges betegcsoportok

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: 2 éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont).

MDS/MPD-ben, DFSP-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib hatásosságát és biztonságosságát MDS/MPD-ben, DFSP-ben, és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló publikált adatok az 5.1 pontban kerültek összegzésre, de az adagolásra vonatkozóan nem adhatók ajánlások.

Májelégtelenség: Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos májfunkció-károsodásban szenvedő betegek számára a napi 400 mg-os minimális dózis javasolt. A dózis csökkenthető, ha azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pont).

A májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Közepesen súlyos	Összbilirubin: >1,5–3,0 ULN ASAT: bármilyen érték
Súlyos	Összbilirubin: >3–10 ULN ASAT: bármilyen érték

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

ASAT = aszpartát-aminotranszferáz

Veseelégtelenség: A vesekárosodásban szenvedő vagy dialízis kezelésben részesülő betegek kezdő adagjaként a napi 400 mg-os legalacsonyabb ajánlott dózist kell alkalmazni. Ezeknél a betegeknél azonban megfelelő körültekintés ajánlott. A dózis csökkenthető, ha azt a beteg nem jól tolerálja. A dózis emelhető, ha a beteg jól tolerálja azt, illetve ha nem tapasztalható megfelelő hatásosság (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idős betegek: Az imatinib farmakokinetikáját idősebbeknél specifikusan nem vizsgálták. Az olyan felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben a résztvevők több mint 20%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt, nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Idősebb betegeknél nincs szükség specifikus dózismódosításra.

Az alkalmazás módja

Az előírt dózist per os kell bevenni, étkezés közben, egy nagy pohár vízzel, hogy minimálisra lehessen csökkenteni a gastrointestinalis irritáció kockázatát. A 400 mg és 600 mg dózisokat naponta egyszer, míg a 800 mg-os adagokat naponta kétszer 400 mg dózisként, reggel és este kell bevenni.

Azon betegek (gyermekek) számára, akik nem képesek a kapszulát lenyelni, a kapszula tartalmát fel lehet oldani egy pohárnyi szénsavmentes vízben vagy almalében. Mivel az állatkísérletes vizsgálatok reprodukcióra gyakorolt toxicitást mutattak, és a humán foetust érintő potenciális kockázat nem ismert, azoknak a fogamzóképes korú nőknek, akik a kapszulát felnyitják, azt kell tanácsolni, hogy kellő óvatossággal kezeljék a kapszula tartalmát és kerüljék el, hogy a gyógyszer bőrre, szembe, vagy belélegzésre kerüljön (lásd 4.6 pont). A nyitott kapszulákkal történő érintkezést követően azonnal kezet kell mosni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ha az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszer-kölcsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-gátlókkal, azol-típusú gombaelleni szerekkel, bizonyos makrolidokkal, szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal, illetve egyéb kumarinszármazékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatás jelentősen csökkenhet. Az imatinib expozíció, potenciálisan fokozza a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4-induktorok és imatinib együttadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek imatinib kezelése során hypothyreosis klinikai eseteiről számoltak be (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szinteket szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vesén át. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a perifériás vérképet és a májenzim

értékeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknek májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrózist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózisú kemoterápiás kezeléssel kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának a növekedését figyelték meg. A májfunkciót gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismerten a májfunkció zavaraihoz járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, oedema, tüdőoedema, ascites, felületes oedema) az imatinibet szedő, újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ánál számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek testtömegének rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegeknél, illetve azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegegség szerepelt. Ezért a szívbetegeknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegegségben szenvedő betegek

Szívbetegegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozása szükséges. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

Azon hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél, akiknél a myocardiumon belül okkult HES-sejt infiltráció következett be, elszigetelt esetekben az imatinib-kezelés elindításával összefüggésben HES-sejt degranulációval járó cardiogen sokk/balkamra dysfunctio lépett fel. A beszámolók szerint az állapot szisztémás szteroidok adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran cardialis mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó az előny/kockázat arányának gondos értékelése.

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil sejtszámmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophilszám esetén az imatinib-kezelés elindítása előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum troponinszintjének a meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó a kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/ttkg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása a terápia megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzésről beszámoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan predisponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, véralvadási zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérzékenység eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségekben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható az imatinib-kezelés leállítása.

Tumor lízis szindróma

A tumor lízis szindróma (tumour lysis syndrome (TLS)) lehetséges előfordulása miatt az imatinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett. Az Imatinib Actavis kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Actavis kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözködéssel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptjejt.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok (TKI-k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve az Imatinib Actavis-szel kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha az Imatinib Actavis-szal kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13 aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, az Imatinib Actavis-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

Az imatinib-kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet. A CML-es betegek imatinib-kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függ, és sokkal gyakoribb az akcelerált fázisú CML-es betegeknél vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben az imatinib-kezelést le kell állítani, vagy csökkenteni kell az alkalmazott adagot, a 4.2 pontban javasoltak szerint.

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus-foszfataz) rendszeresen ellenőrizni kell az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy az ilyen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a legkisebb kezdő dózist kell alkalmazni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A tartós imatinib-kezelés a vesefunkció klinikailag szignifikáns mértékű romlásával hozható összefüggésbe. Ezért a veseműködést ellenőrizni kell az imatinib-kezelés elindítása előtt, majd szoros monitorozás alatt kell tartani a terápia alatt, különleges figyelmet fordítva azokra a betegekre, akiknél jelen vannak a veseműködés károsodás kockázati tényezői. Veseműködés károsodás észlelésekor megfelelő ellátást és kezelést kell előírni az általánosan elfogadott kezelési irányelveknek megfelelően.

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és a serdülőkor előtt állóknál növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag

szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros monitorozása javasolt (lásd 4.8 pont).

Segédanyag(ok)

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik az imatinib** plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. olyan proteázgátlók, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol-típusú gombaelleni szerek, többek között a ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol, egyes makrolidok, mint pl. az eritromicin, klaritromicin és a telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Egészséges önkénteseknél az imatinib expozíció szignifikáns növekedését észlelték (az imatinib átlagos C_{max} - és AUC-értékek 26%, ill. 40%-kal emelkedtek) egyszeri dózisu ketokonazol (CYP3A4-gátló) egyidejű adásakor. Imatinib és CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik az imatinib** plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikáns mértékben csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisu rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétele a C_{max} -, valamint az AUC_{0-∞}-értékeiben sorrendben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. Rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és imatinib egyidejű adása kerülendő.

Hatóanyagok, melyek **plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja**

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos C_{max} -, ill. AUC-értékét sorrendben 2-, ill. 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet szűk terápiás tartományú CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szírolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel és kinidin) adják együtt. Az imatinib növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, egyes HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, pl. sztatinek stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával összefüggő fokozott vérzési (pl. haemorrhagiás) kockázat miatt az antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknél kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk az olyan kumarinszármazékok helyett, mint amilyen a warfarin.

In vitro az imatinib a CYP3A4 működést befolyásoló koncentrációhoz hasonló koncentrációban gátolja a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását. Az imatinib napi 2 × 400 mg dózisban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol C_{max} - és AUC-értékei körülbelül 23%-kal növekedtek (90%CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség dózismódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás tartományú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegeknél megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

Az imatinib *in vitro* gátolja a paracetamol O-glukuronidációját 58,5 mikromol/l Ki-érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg imatinib és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Magasabb imatinib- és paracetamol dózis egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

Ezért imatinib és paracetamol egyidejű, nagy dózisokban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegeknél imatinib egyidejű alkalmazása esetén a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph+ ALL-es betegek esetében rendelkezésre áll az imatinib kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozó klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), bár az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerkölcsonhatást még nem határozták meg pontosan. Az imatinib által kiváltott mellékhatások (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb) előfordulási gyakorisága megnövekedhet, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása fokozott hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért az imatinib kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, és még legalább 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az imatinibet szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), továbbá a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. Az imatinib nem alkalmazható a terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

Korlátozott információ áll rendelkezésre arról, hogy az imatinib bejut-e az emberi anyatejbe. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A meghatározott tej – plazma arány - melyet egyetlen betegnél vizsgáltak – 0,5 volt az imatinibre és 0,9 a metabolitra vonatkozóan, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be a tejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás dózis kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemőket érő alacsony dózisú imatinib expozíció hatása nem ismert, az anya a kezelés alatt és az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenységét a gyógyszer nem befolyásolta, bár tapasztaltak a reprodukív paraméterekre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont). Imatinibet szedő betegeknél nem végeztek a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásokat értékelő vizsgálatokat. Az imatinib-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib-terápia ideje alatt előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint a szédülés, homályos látás és aluszékonyság. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan orvosi kezelést igénylő probléma jelelnkezhethet, amelyek megtevesztőek lehetnek, illetve megnehezítik a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg kapott adott számos más gyógyszer is okozhat.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszereszedést gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt felfüggesztették az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon-kezelést követően a betegek 4%-ánál, akcelerált fázisban sikertelen interferon-kezelést követően a betegek 4%-ánál, és sikertelen inetrferon-kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ánál kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a gyógyszerfüggő mellékhatások miatt.

A mellékhatások két kivételtől eltekintve, minden indikáció esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett $\frac{3}{4}$ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és mindkettő 1 betegnél. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes oedema, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az oedemák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib dózisának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisu kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átmeneti hepatotoxicitást figyeltek meg, ami a transzamináz-szintek emelkedésével és hyperbilirubinaemiával jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlóak. A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőoedema és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni oedemával vagy anélkül, a „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában az imatinib alkalmazásának átmeneti felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet veszélyeztető is lehet és számos blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. A gyermek- és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszerbiztonságossági megállapításokat.

Mellékhatások

Az elszigetelt eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra, elsőként a leggyakoribb mellékhatás szerepel.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis B reaktiváció*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumor lízis szindróma
<i>Nem ismert</i>	Tumorvérzés/tumornecrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert</i>	Anafilaxiás sokk*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, febrilis neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étváagnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydration, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libidó, szorongás
<i>Ritka:</i>	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fejfájás ²
<i>Gyakori:</i>	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia
<i>Nem gyakori:</i>	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
<i>Ritka:</i>	A koponyaűri nyomásfokozódás, convulsio, opticus neuritis
<i>Nem ismert</i>	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
<i>Nem gyakori:</i>	A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaoedema, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma
<i>Ritka:</i>	Cataracta, glaucoma, papillaoedema
<i>Nem ismert</i>	Üvegtesti vérzés *
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Nem gyakori:</i>	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőoedema
<i>Ritka:</i>	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
<i>Nem ismert</i>	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
<i>Gyakori:</i>	Kipirulás, vérzés
<i>Nem gyakori:</i>	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség

Nem ismert	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
Nem gyakori:	Pleurális folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
Ritka:	Pleurális fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
Nem ismert	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
Gyakori:	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
Nem gyakori:	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
Ritka:	Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség
Nem ismert	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforáció*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	A májenzimek szintjének emelkedése
Nem gyakori:	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
Ritka:	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Periorbitalis oedema, dermatitis/ekzema/börkiütés
Gyakori:	Pruritus, arcoedema, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
Nem gyakori:	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés
Ritka:	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioedema, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens-Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosus (AGEP)
Nem ismert	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*, pseudoporphyria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
Gyakori:	Ízületi duzzanat
Nem gyakori:	Izom- és ízületi merevség
Ritka:	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
Nem ismert	Avascularis necrosis/csípő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél *
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés
Nem ismert	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
Nem gyakori:	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis oedema
Ritka:	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
Nagyon gyakori:	Folyadékretenció és oedema, fáradékonyság
Gyakori:	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás

Nem gyakori:	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Nagyon gyakori:	Testtömeg-növekedés
Gyakori:	Testtömeg-csökkenés
Nem gyakori:	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfátaszint emelkedése
Ritka:	A vér amilázszint emelkedése

- * Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az imatinibbel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszer-hozzáférsi programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos mellékhatások tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.
- 1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
 - 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
 - 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
 - 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
 - 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
 - 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
 - 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
 - 9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
 - 10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
 - 11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű esetekről számoltak be.

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban folyamatosan jelen volt, és gyakoribbnak tűnt a magas, ≥ 750 mg dózisok mellett (I. fázisú vizsgálat). A cytopeniák előfordulása azonban egyértelműen függött a betegség stádiumától, mivel 3. vagy 4. fokú neutropenia ($ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (sorrendben 59%-64%, ill. 44%-63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek sorrendben 3,6%-ánál, illetve ≥ 1 %-ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama sorrendben 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekek esetében a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát

a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázok (< 5%) vagy a bilirubinszint (< 1%) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegeknél, ami a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) általában kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ánál következett be. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ánál figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú, és 4,8%-nál a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis, illetve májelégtelenség, némelyik halálos kimenetellel, közöttük egy betegnél, aki nagy dózisban szedett paracetamolt is.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Imatinib túlادagolás elszigetelt eseteiről számoltak be spontán bejelentésekben, illetve a szakirodalomban. Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dozistartományokban jelentett események a következők voltak:

Felnőttek

1200-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrkiütés, erythema, oedema, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen dózis): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrophil számot, emelkedett transzamináz-szinteket észleltek.

8-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os dózist kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám csökkenést és hasmenést észleltek.

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozinkináz inhibitorok, ATC kód: L01EA01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyt-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib ugyancsak képes gátolni az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML-es és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Az imatinib inhibitora a thrombocyt-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R tirozinkináz receptorainak is, továbbá gátolja a PDGF által közvetített celluláris folyamatokat. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF-receptor vagy az Abl-protein-tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtprolifertációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az imatinib hatásosságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Nem végeztek kontrolllos vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Egy nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrolllos, II. fázisú vizsgálatot folytattak le Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph⁺), blasztos krízis fázisban levő CML-es betegekkal. Ezen felül két I, valamint egy II vizsgálatban kezeltek (CML-es vagy Ph⁺ akut leukaemiás) gyermekeket.

A klinikai vizsgálatban a betegek 38%-a volt 60 éves vagy ennél idősebb, 12%-uk pedig 70 éves vagy idősebb.

Myeloid blasztos krízis: 260, myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatékonysági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. a blasztok eltávolítása a csontvelőből és a vérből, de a perifériás vér teljes normalizálódása, mint teljes válasz nélkül), vagy a krónikus CML-fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a ért el hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelt 22%-a) (2. táblázat). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltéknél (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegek esetében.

Lymphoid blastos krízis: korlátozott számú beteget vontak be I. fázisú vizsgálatokba (n = 10). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML vizsgálatban

	0102 vizsgálat 38 hónapot felölelő adatai Myeloid blasztos krízis (n=260)
	a betegek %-a (CI 95%)
Hematológiai válasz ¹	31% (25,2-36,8)
Teljes hematológiai válasz (CHR)	8%
Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	18%
Jelentős citogenetikai válasz ²	15% (11,2-20,4)
Teljes (Igazolt ³) [95% CI]	7% (2%) [0,6-4,4]
Részleges	8%
¹ A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell ≥ 4 hét után): CHR: A 0102 számú vizsgálatban [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocyták $\geq 100 \times 10^9/l$, nincsenek blasztok a vérben, BM blasztok száma $< 5\%$ és nincs extramedullaris betegség] NEL Ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ és thrombocyták $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ BM és PB blasztok $< 30\%$ blasztok+promyelocyták BM-ben és PB-ben $< 20\%$ bazofilek PB-ben, a lépét és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedullaris betegség. BM = csontvelő, PB = perifériás vér ² Citogenetikai válasz kritériumai: A legfőbb válasz mind a teljes, mind a részleges válaszok kombinációja: teljes (0% Ph+ metafazisok), részleges (1-35%) ³ Teljes citogenetikai válasz, amit az első csontvelő vizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő citogenetikai értékelés igazol.	

Gyermekek és serdülők: összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blastos krízisben lévő CML-es, illetve Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dóziseszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Nagymértékben előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegeket 260 mg/m²/nap (n=5), 340 mg/m²/nap (n=9), 440 mg/m²/nap (n=7), ill. 570 mg/m²/nap (n=5) dózissal kezelték. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9-nek állnak rendelkezésre a cytogenetikai adatai: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51, újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicenteres, egy vizsgálati karos, II. fázisú vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegeknél. 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőtteknél tapasztalt eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az imatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr-abl)

transzlokáció)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph+ ALL: Egy kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55, újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél hasonlították össze az imatinib-, illetve az indukciós kemoterápia kezelést. Az imatinib monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált komplett hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; $p = 0,0001$). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek „salvage” kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetében (81,8%) komplett hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a bcr-abl transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegeknél, mint a kemoterápiás vizsgálati karban a 2 hetes kezelés után ($p = 0,02$). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 5. táblázat) kapott, és a 8. héten a bcr-abl transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karban azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartamában, a betegségmentes túlélésben vagy az össz-túlélésben, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknél jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama ($p = 0,01$), mind a betegségmentes túlélés ($p = 0,02$) terén.

211, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő betegből álló populációval végzett négy, nem kontrollos klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az indukciós kemoterápiával együtt adott imatinib (lásd 4. táblázat) 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és az össz-túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) viszonyítva.

3. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5 napokon; CP 200 mg/m ² iv., a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon
Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² per os, a 6-7., és a 13-16. napokon; VCR 1 mg iv., a 7., 14. napon; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14., 15. napon; CP 500 mg/m ² iv. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² iv., a 22-25, és 29-32. Napokon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 órás), az 1. és a 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² per os, az 1-20. Napokon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. napokon; VM26 60 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. Napokon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv., az 1-3. és 15-16. napokon; VCR 2 mg összdózis iv., az 1., 8., 15., 22. napon; CP 750 mg/m ² iv., az 1., 8. napon; prednizon 60 mg/m ² per os, a 1-7. napokon, és a 15-21. napokon; IDA 9 mg/m ² per os az 1-28. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. Napon
Konszolidáció (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra iv. (3 órás), az 1-4. napokon; mitoxantron 10 mg/m ² iv. a 3-5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan, az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; CP 200 mg/m ² iv., a 3-5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; VCR 2 mg iv., a 6., 13., 20. napon; daunorubicin 45 mg/m ² iv., a 6-7. és a 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² iv. (1 órás), a 26. és a 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), a 28-31., 35-38. és a 42-45. napokon; 6-MP 60 mg/m ² per os, a 26-46. napokon
Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; vindezin 3 mg/m ² iv., az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 órás), az 1. napon; etopozid 250 mg/m ² iv. (1 órás) a 4-5. napokon; Ara-C 2x 2 g/m ² iv. (3 órás, 12 óránként), az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1.2 g/m ² iv. (3 órás), az 1. napon; daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-3. napokon; vincrisztin 1.3 mg/m ² iv., az 1., 8., 15., 21. napon; prednizolon 60 mg/m ² /nap per os
Konszolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagydózisú kemoterápia, MTX 1 g/m ² iv. (24 órás), az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² iv. (12 óránként), a 2-3. napokon, 4 cikluson keresztül

Fenntartó kezelés	VCR 1.3 g/m ² iv., az 1. napon; prednizolon 60 mg/m ² per os, az 1-5. Napokon
-------------------	---

AUS01 vizsgálat

Indukciós- konszolidációs terápia	Hyper-CVAD rezsim: CP 300 mg/m ² iv. (3 órás, 12 óránként), az 1-3. napokon; vinkrisztin 2 mg iv., a 4. és a 11. napon; doxorubicin 50 mg/m ² iv. (24 órás), a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és a 11-14. napokon, váltva az 1. napon adott MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) kezeléssel, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 órás, 12 óránként), a 2-3. napokon (összesen 8 kezelés)
-----------------------------------	---

Fenntartó kezelés	VCR 2 mg iv. havonta, 13 hónapon keresztül; prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napon keresztül, 13 hónapig
-------------------	--

Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.

Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; iv.: intravénás alkalmazás

Gyermekek és serdülők: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték imatinib-bel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az imatinib-et intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és az imatinib-et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). Az imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztórikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztórikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoetikus őssejt transzplantáción.

4. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konszolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után

1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m ² , iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m ² , iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m ² , iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van

	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

G-CSF = granulocita-kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = PEG aszparagináz, MESNA = 2-merkaptotán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg a MTX-szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 - < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ALL-ben szenvedő betegeknél összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

Recidiváló/refrakter Ph+ ALL: Amikor imatinib monoterápiát alkalmaztak recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegeknél, a terápiás válasz szempontjából értékelhető 411 betegből 53-nál 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő medián értéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap, míg a teljes túlélés medián értéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9-9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves vagy idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, amely hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapul. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentres, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatos, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7, MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akiket napi 400 mg imatinibbel kezeltek. Három betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) volt tapasztalható. Az eredeti analízis idején a négy, PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül háromnál (2 CHR és 1 PHR) mutatkozott hematológiai válasz. A betegek életkora 20-72 év között volt.

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinibbel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinibet (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1 - 12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre. Konzervatívan feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, non-reszponderek voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszáadási arányt olyan betegeknél számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszáadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

13 publikált esettanulmányban további 24, MDS/MPD-ben szenvedő betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb dózist kapott. Tizenegy betegnél mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egynél PHR. A betegek életkora 2-79 év között volt. Egy, a vizsgálatot követően megjelent publikáció szerint - mely ebből a 11 betegből 6-ról friss információkat közöl - ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú utánkövetési adatokat közöl 12, PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (ebből 5 beteg a B2225 vizsgálatból származik). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Közülük 6 beteg esetében az utánkövetési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 betegnél jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai és a cytogenetikai válasz sorrendben átlagosan 49 hónapig (19-60 hónap), illetve átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. Az össz-túlélés a diagnózis időpontjától számított 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegeknél rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekben szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az imatinibet. A vizsgálatba bevont 14, HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg dózisban kapott imatinibet. 35 publikált esettanulmányban és esetsorozatban további 162, HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75-800 mg dózisban kaptak imatinibet. Az összesen 176 betegből álló populációból 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. A 117 beteg közül 61-nél mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4, FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65, FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+ és 44+ hónap között, a bejelentés időpontjakor cenzúrázva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót az átlagosan 28 hónapos (13-67 hónap) utánkövetési idő alatt. A betegek életkora 25-72 év volt. Az esettanulmányokban a vizsgálatvezetők ezenkívül a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulást jelentettek a szív, az idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer tekintetében.

HES/CEL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR-rel társult, HES-ben és CEL-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora 2 és 16 év közé esett, akik az imatinibet napi 300 mg/m² vagy napi 200-400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12, DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtetet követően lokálisan recidiváló volt, és a betegeket a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtetre nem tekintették alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9-nél volt tapasztalható terápiás válasz, közülük 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ adott. A részleges válasz adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának medián értéke 6,2 hónap volt (a maximális időtartam 24,3 hónap volt). 5 publikált esettanulmányban további 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegeket napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) imatinibbel kezelték. Az

5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A $t(17:22)[(q22;q13)]$ transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinib-kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora újszülöttkor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

Az imatinib farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC-szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kismértékben csökkent (7,4%) az éhomi értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebészi beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag alkalmazott koncentrációkban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz kötődik, kisebb mértékben a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolit emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatásosságot mutat. Ennek a metabolitnak a plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezik a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kisszámú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, amely az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC_{50} 50 μ M) és a flukonazol (IC_{50} 118 μ M) gyakorolt olyan gátló hatást az imatinib metabolizmusra, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán máj microsómákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 μ mol/l értéket ért el. Betegeknél az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 μ mol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5-mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegeknél várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a ¹⁴C-vel jelzett imatinib egyszeri orális bevitelét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a)

ürült. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5% a vizeletben, 20% a székletben) tette ki, a többi metaboliként ürült.

Farmakokinetika a plazmában

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a $t_{1/2}$ körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib dózisok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5-szeres volt.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást (12%-os növekedés a > 65 évesek körében) az életkor valamelyest befolyásolja. Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömeg imatinib clearance-re gyakorolt hatása, pl. egy 50 kg-os egyén esetén azt jelenti, hogy az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg-os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják a dózis testtömeg függvényében való változtatását. A nemek nincsenek hatással az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

A felnőtt betegekhez hasonlóan a I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknél per os adott imatinib gyorsan felszívódott. Gyermekeknél a 260, ill. 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót eredményezte, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os dózisa. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózisú ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségekben (CML, Ph+ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekek és serdülők összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömeg-index nem voltak klinikailag jelentős hatással az imatinib expozíciójára. Az analízis megerősítette, hogy a gyermekeknek és serdülőknél naponta egyszer adott 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer adott 340 mg/m²-es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) dózis esetén a náluk mért imatinib-expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegek esetében. A növekedés körülbelül 1,5–2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance-e valószínűleg hasonló a károsodott és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyaiban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózisú toxicitás vizsgálatok enyhe-közepesen súlyos fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányoknál, kutyaiban és majmoknál, amit csontvelőeltérés kísért a patkányok és kutyák esetében.

Patkányoknál és kutyáknál a célszerv a máj volt. Mindkét fajnál enyhe-közepesen súlyos transzaminázszint emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, összfehérje- és albuminszint csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmoknál vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomnál megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányok esetében, egy 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionális epitheliomájának hyperplasiáját észlelték szérumban, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokkal végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg-os humán dózisnak – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezeknél az állatoknál a kezelés a normálisan szuppresszált maláriás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), *in vitro* emlősejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlősejt assay-ben (kínai hörcsög-ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbelső vegyülete - ami a végtermékben is jelen van - pozitív mutagén hatásának bizonyult. A közbelső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásának bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hím patkányoknál a párosodást megelőző 70 napban adott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor - ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózisnak - a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyáknál ≥ 30 mg/ttkg orális dózis mellett a spermatogenesis kismértékű- mérsékelt terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestációs napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányoknál 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokkal végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adag mellett a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elutulásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap dózissal, nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányoknál az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózisnak felel meg) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocoele, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

Fiatal patkányokon végzett fejlődés toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányokban már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett - amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3-2-szerese - a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői

megnyílását és a fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett - amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese - mortalitást is megfigyeltek a fiatal állatoknál (az elválasztás ideje körül).

Patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/kg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/kg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/kg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy a halál és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsövet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyét, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/ttkg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekeknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/ttkg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/ttkg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szeresének, illetve gyermekeknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/ttkg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogenitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkoztatható-e emberre.

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklinikai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyét, az endokrin szerveket és a fogakat érintették. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatban a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

Kapszulatartalom

mikrokristályos cellulóz (E460),
kopovidon,
kroszpovidon,
nátrium-sztearil-fumarát
hidrofób, koloid szilícium dioxid,
vízmentes, koloid szilícium dioxid,

Kapszulahéj

hipromellóz,
titán-dioxid (E171),
sárga vas-oxid,

Jelölőfesték

Shellack,
fekete vas-oxid (E172),
propilén-glikol,

ammónia oldat,
kálium-hidroxid

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

Kapszulatartalom

mikrokristályos cellulóz (E460),
kopovidon,
kroszpovidon,
nátrium-sztearil-fumarát
hidrofób, koloid szilícium dioxid,
vízmentes, koloid szilícium dioxid,

Kapszulahéj

hipromellóz,
titán-dioxid (E171),
sárga vas-oxid,
vörös vas-oxid (E172),

Jelölőfesték

Shellack,
fekete vas-oxid (E172),
propilén-glikol,
ammónia oldat,
kálium-hidroxid

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

Kapszulatartalom

mikrokristályos cellulóz ,
kopovidon,
kroszpovidon,
nátrium-sztearil-fumarát,
hidrofób, koloid szilícium dioxid,
vízmentes, koloid szilícium dioxid,

Kapszulahéj

hipromellóz,
titán-dioxid (E171),
sárga vas-oxid(E172),
vörös vas-oxid (E172),
fekete vas-oxid (E172),

Jelölőfesték

Shellack Glaze 45%,
fekete vas-oxid (E172),
propilén-glikol,
ammonium-hidroxid, 28%

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buboréksomagolás. Buboréksomagolásonként 10 db kapszula.
30 vagy 90 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buboréksomagolás. Buboréksomagolásonként 8 db vagy 10 db kapszula.
24, 48, 60, 96, 120 vagy 180 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buboréksomagolás. Buboréksomagolásonként 10 db kapszula.
10, 30, 60 vagy 90 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Ha fogamzóképes korú nők kezelnek felnyitott kapszulákat

Mivel állatkísérletekben reprodukcióra gyakorolt toxicitást mutattak ki, és mivel a humán foetusra gyakorolt potenciális kockázatok nem ismertek, azoknak a fogamzóképes korban lévő nőknek, akik felnyitják a kapszulát, megfelelő körültekintéssel kell kezelniük annak tartalmát és el kell kerülniük a szemmel való kontaktust vagy az inhalációt (lásd 4.6 pont). A nyitott kapszulákkal végzett műveletek után azonnal kezét kell mosni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Izland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/001
EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/003
EU/1/13/825/004
EU/1/13/825/005
EU/1/13/825/006
EU/1/13/825/007
EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. április 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta
Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

100 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

0,19 mg (szója) lecitint (E322) tartalmaz filmtablettánként.

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

400 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyagok:

0,75 mg (szója) lecitint (E322) tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

Kerek, 9,2 mm átmérőjű, mindkét oldalán domború, sárga vagy barnás színű filmtabletta [tabletta], egyik oldalán dombornyomással a cég logója, a másikon a „36” jelölés és bemetszés található. A tableta egyenlő adagokra osztható.

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

Ovális, 18,6 × 6,6 mm méretű, mindkét oldalán domború, sötét sárga vagy barnás színű filmtabletta [tabletta], egyik oldalán dombornyomással a cég logója, a másikon a „37” jelölés és bemetszés található.

A tablettán lévő bemetszés nem a tableta széttörésére szolgál

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére javallott:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+), krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli terápiaként nem jöhet szóba.
- Ph+ CML-ben szenvedő, sikertelen alfa interferon kezelés utáni krónikus fázisban, vagy akcelerált fázisban levő gyermekek kezelése.
- Ph+ CML-ben szenvedő, blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ALL) szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése kemoterápiával integrálva.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.

- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az imatinib csontvelő-transzplantáció kimenetelére gyakorolt hatását még nem állapították meg.

Az Imatinib Actavis alkalmazása javallott:

- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberansban (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél az imatinib CML-ben mutatott hatásosságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő felnőtteknél pedig az objektív válaszarány határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan csak igen korlátozott számban állnak rendelkezésre tapasztalatok (lásd 5.1 pont). Nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának ezen betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát - a betegségtől függően – a hematológiai malignitások és malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Adagolás CML-ben szenvedő felnőtt betegek számára

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 600 mg/nap. A blasztos krízis meghatározása: a blasztsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$, vagy a hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: Klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A kezelés leállításának hatását, ha az a teljes cytogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Blasztos krízisben lévő betegeknél, amennyiben nincs jelen súlyos gyógyszer-mellékhatás, ill. súlyos, nem leukaemiával összefüggő neutropenia vagy thrombocytopenia - megfontolható a dózis 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta kétszer 400 mg) emelése a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; ha legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín (mg/m^2) alapján kell kiszámolni. Gyermekek esetében krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML-ben napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dózis ajánlott (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot). A kezelés napi egyszeri dózisban adható, vagy alternatív megoldásként a napi adagot két (reggeli és esti) részre osztva is be lehet adni. Az adagolási javaslat jelenleg csupán kisszámú gyermekgyógyászati beteg adatain alapul (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

Ha nem alakul ki súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia, gyermekeknél megfontolható a napi adag $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re emelése (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg -ot) a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros

monitorozása szükséges, mivel a magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás Ph+ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 600 mg/nap. A kezelés minden fázisát az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvosnak kell felügyelnie.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján újonnan diagnosztizált Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek a kemoterápiával kombinált 600 mg/nap dózisú imatinib hatásos és biztonságos a kemoterápia indukciós, valamint konszolidációs és fenntartó fázisaiban (lásd 5.1 pont). Az imatinib-terápia időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb imatinib-kezelés általában jobb eredményekkel járt.

Recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében az imatinib monoterápia 600 mg/nap dózissal biztonságos, hatásos és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m^2). A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekeknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg-os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 400 mg/nap.

A kezelés időtartama: Az eddig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés időtartamának medián értéke 47 hónap (24 nap-60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegek számára az imatinib ajánlott dózisa 100 mg/nap.

Gyógyszer-mellékhatások hiányában megfontolható a dózis 100 mg-ról 400 mg-ra történő emelése, ha az eredmények értékelése elégtelen terápiás választ mutat.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott dózisa 800 mg/nap.

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése miatt

Nem hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem hematológiai mellékhatás lép fel az imatinib alkalmazása során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezdhető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint emelkedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal/IULN) a háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint az IULN kevesebb, mint 1,5-szeresére, illetve a transzamináz érték az IULN kevesebb, mint 2,5-szeresére csökken. Az imatinib-terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis napi 400 mg-ról 300 mg-ra, vagy 600 mg-ról 400 mg-ra, vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ /napról $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ /napra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropeniában és thrombocytopeniában:

HES/CEL (kezdő dózis 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Indítsa újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.
MDS/MPD (kezdő dózis 400 mg) HES/CEL (400 mg-os dózis)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Indítsa újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett dózissal indítsa újra.
Gyermekek- és serdülőkori krónikus fázisú CML (340 mg/m ² dózisban)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Folytassa az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 260 mg-ra csökkentett adaggal folytassa.

CML blasztos krízisben, és Ph+ALL-ben (kezdő dózis: 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten keresztül fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 × 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 20 × 10⁹/l lesz, majd folytassa a kezelést 300 mg-mal.
Gyermekek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő dózis: 340 mg/m ²)	ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg-e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥ 1 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 20 × 10⁹/l értéket, majd folytassa a kezelést 200 mg/m² dózissal.
DFSP (400 mg-os dózis)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥ 1,5 × 10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥ 75 × 10⁹/l értéket. 2. Az imatinib-kezelést 600 mg-mal indítsa újra. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 × 10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a kezelést 400 mg-ra csökkentett imatinib dózissal indítsa újra.
ANC = abszolút neutrofilszám ^a az legalább egy hónapos kezelés után következik be		

Különleges betegcsoportok

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél: 2 éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont).

MDS/MPD-ben, DFSP-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib hatásosságát és biztonságosságát MDS/MPD-ben, DFSP-ben, és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg

rendelkezésre álló, publikált adatok az 5.1 pontban kerültek összegzésre, de az adagolásra vonatkozóan nem adhatók ajánlások.

Májelégtelenség: Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos májfunkció károsodásban szenvedő betegek számára a napi 400 mg-os minimális dózis javasolt. A dózis csökkenthető, ha azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pont).

A májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Közepesen súlyos	Összbilirubin: >1,5–3,0 ULN ASAT: bármilyen érték
Súlyos	Összbilirubin: >3–10 ULN ASAT: bármilyen érték

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

ASAT = aszpartát-aminotranszferáz

Veseelégtelenség: A vesekárosodásban szenvedő vagy dialízis kezelésben részesülő betegek kezdő adagjaként a napi 400 mg-os legalacsonyabb ajánlott dózist kell alkalmazni. Ezeknél a betegeknél azonban megfelelő körültekintés ajánlott. A dózis csökkenthető, ha azt a beteg nem jól tolerálja. A dózis emelhető, ha a beteg jól tolerálja azt, illetve ha nem tapasztalható megfelelő hatásosság (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idős betegek: Az imatinib farmakokinetikáját idősebbeknél specifikusan nem vizsgálták. Az olyan felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben a résztvevők több mint 20%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt, nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Idősebb betegeknél nincs szükség specifikus dózismódosításra.

Az alkalmazás módja

A 400 mg-os és azt meghaladó dózisokhoz (lásd a fenti adagolási javaslatot) a 400 mg-os tabletta (amely nem osztható egyenlő adagokra) áll rendelkezésre.

A 400 mg-os és 800 mg-os dózisoktól eltérő adagokhoz (lásd a fenti adagolási javaslatot) a 100 mg-os osztható tabletta áll rendelkezésre.

Az előírt dózist per os kell bevenni, étkezés közben, egy nagy pohár vízzel, hogy minimálisra lehessen csökkenteni a gastrointesztinalis irritáció kockázatát. A 400 mg és 600 mg dózisokat naponta egyszer, míg a 800 mg-os adagokat naponta kétszer 400 mg dózisként, reggel és este kell bevenni.

Azon betegek számára, akik nem képesek a filmtablettát lenyelni a tabletták feloldhatók egy pohárnyi ásványvízben, tiszta vízben vagy almalében. Az előírt számú tablettát megfelelő mennyiségű (a 100 mg-os tabletta esetében körülbelül 50 ml, a 400 mg-os tabletta esetében pedig 200 ml) folyadékba kell beletenni, majd kanállal elkeverni. A szuszpenziót közvetlenül a tabletta, ill. tabletták teljes feloldódását követően kell meginni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy, a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Szójával vagy mogoróval szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ha az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszer-kölcsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-gátlókkal, azol-típusú gombaelleni szerekkel, bizonyos makrolidokkal, szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal, illetve egyéb kumarinszármazékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor a terápiás hatás jelentősen csökkenhet. Az imatinib expozíció, potenciálisan fokozza a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4-induktorok és imatinib együttdadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin pótlás alatt álló betegek imatinib kezelése során hypothyreosis klinikai eseteiről számoltak be (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyserkentő hormon (TSH) szinteket szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vese át. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a perifériás vérképet és a májenzim értékeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknek májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrózist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózisú kemoterápiás kezeléssel kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának a növekedését figyelték meg. A májfunkciót gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismerten a májfunkció zavarával járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, oedema, tüdőoedema, ascites, felületes oedema) az imatinibet szedő, újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ánál számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek testtömegének rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegeknél, illetve azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért a szívbetegyeknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

Szívbetegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozása szükséges. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

Azon hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél, akiknél a myocardiumon belül okkult HES-sejt infiltráció következett be, elszigetelt esetekben az imatinib-kezelés elindításával összefüggésben HES-sejt degranulációval járó cardiogen sokk/balkamra dysfunctio lépett fel. A beszámolók szerint az állapot szisztémás szteroidok adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmenetei felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran cardialis mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó az előny/kockázat arányának gondos értékelése.

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil sejtszámmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophilszám esetén az imatinib-kezelés elindítása előtt megfontolandó a

kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum troponinszintjének a meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó a kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/ttkg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása a terápia megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzésről beszámoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan predisponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, véralvadási zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérékenysége eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségekben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható az imatinib-kezelés leállítása.

Tumor lízis szindróma

A tumor lízis szindróma (tumour lysis syndrome (TLS)) lehetséges előfordulása miatt az imatinib-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett. Az Imatinib Actavis kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Actavis kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözközzék védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptejet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok (TKI-k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve az Imatinib Actavis-szel kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha az Imatinib Actavis-szel kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13 aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, az Imatinib Actavis-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok

Az imatinib-kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet. A CML-es betegek imatinib-kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függ, és sokkal gyakoribb az akcelerált fázisú CML-es betegeknél vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben az imatinib-kezelést le kell állítani, vagy csökkenteni kell az alkalmazott adagot, a 4.2 pontban javasoltak szerint.

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus-foszfataz) rendszeresen ellenőrizni kell az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél esetében az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy az ilyen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a legkisebb kezdő dózist kell alkalmazni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A tartós imatinib-kezelés a vesefunkció klinikailag szignifikáns mértékű romlásával hozható összefüggésbe. Ezért a veseműködést ellenőrizni kell az imatinib-kezelés elindítása előtt, majd szoros monitorozás alatt kell tartani a terápia alatt, különleges figyelmet fordítva azokra a betegekre, akiknél jelen vannak a veseműködés károsodás kockázati tényezői. Veseműködés károsodás észlelésekor megfelelő ellátást és kezelést kell előírni az általánosan elfogadott kezelési irányelveknek megfelelően.

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és a serdülőkor előtt állóknál növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyelés vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros monitorozása javasolt (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

Lecitin (szója)

Ez a gyógyszer (szója) lecitint tartalmaz. A mogoróra vagy szójára allergiás betegek nem szedhetik ezt a gyógyszert.

Nátrium

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettaként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik az imatinib** plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. olyan proteázgátlók, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol-típusú gombaelleni szerek, többek között a ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol, egyes makrolidok, mint pl. az eritromicin, klaritromicin és a telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Egészséges önkénteseknél az imatinib expozíció szignifikáns növekedését észlelték (az imatinib átlagos C_{max} - és AUC-értékei 26%, ill. 40%-kal emelkedtek) egyszeri dózisu ketokonazol (CYP3A4-gátló) egyidejű adásakor. Imatinib és CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes alkalmazásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik az imatinib** plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikáns mértékben csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisu rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétele a C_{max} -, valamint az AUC_{0-∞}-értékeiben sorrendben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az

imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. Rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és imatinib egyidejű adása kerülendő.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos C_{max} -, ill. AUC-értékét sorrendben 2-, ill. 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az imatinibet szűk terápiás tartományú CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. Az imatinib növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-blokkolók, egyes HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával összefüggő fokozott vérzési (pl. haemorrhagiás) kockázat miatt az antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk az olyan kumarinszármazékok helyett, mint amilyen a warfarin.

In vitro az imatinib a CYP3A4 működést befolyásoló koncentrációhoz hasonló koncentrációban gátolja a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását. Az imatinib napi 2×400 mg dózisban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol C_{max} - és AUC-értékei körülbelül 23%-kal növekedtek (90%CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség dózismódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás tartományú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegeknél megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

Az imatinib *in vitro* gátolja a paracetamol O-glukuronidációját 58,5 mikromol/l K_i -érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg imatinib és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Magasabb imatinib- és paracetamol dózis egyidejű alkalmazását nem vizsgálták.

Ezért imatinib és paracetamol egyidejű, nagy dózisokban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegeknél imatinib egyidejű alkalmazása esetén a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph+ ALL-es betegek esetében rendelkezésre áll az imatinib kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozó klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), bár az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerkölcsönhatást még nem határozták meg pontosan. Az imatinib által kiváltott mellékhatások (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb) előfordulási gyakorisága megnövekedhet, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása fokozott hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért az imatinib kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők

A fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés ideje alatt, és még legalább 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Imatinibet szedő nők esetében a forgalomba hoztatalt követően beszámoltak spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), továbbá a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. Az imatinib nem alkalmazható a terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség

van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

Korlátozott információ áll rendelkezésre arról, hogy az imatinib bejut-e az emberi anyatejbe. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A meghatározott tej – plazma arány - melyet egyetlen betegnél vizsgáltak – 0,5 volt az imatinibre és 0,9 a metabolitra vonatkozóan, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be a tejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás dózis kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemőket érő alacsony dózisú imatinib expozíció hatása nem ismert, az anya a kezelés alatt és az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenységét a gyógyszer nem befolyásolta, bár tapasztaltak a reprodukív paraméterekre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont). Imatinibet szedő betegeknél nem végeztek a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásokat értékelő vizsgálatokat. Az imatinib-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib-terápia ideje alatt előfordulhatnak olyan mellékhatások, mint a szédülés, homályos látás és aluszékonyság. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan orvosi kezelést igénylő problémája jelentkezhet, amelyek megtevesztőek lehetnek, illetve megnehezítik a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg kapott adott számos más gyógyszer is okozhatja.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszereszedést gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt felfüggesztették az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon-kezelést követően a betegek 4%-ánál, akcelerált fázisban sikertelen interferon-kezelést követően a betegek 4%-ánál, és sikertelen inetrferon-kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ánál kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a gyógyszerfüggő mellékhatások miatt.

A mellékhatások két kivételtől eltekintve, minden indikáció esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett $\frac{3}{4}$ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és mindkettő 1 betegnél. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes oedema, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az oedémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib dózisának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átmeneti hepatotoxicitást figyeltek meg, ami a transzamináz-szintek emelkedésével és hyperbilirubinaemiával jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlóak. A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőoedema és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni oedemával vagy anélkül, a „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában az imatinib alkalmazásának átmeneti felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet veszélyeztető is lehet és számos blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. A gyermek- és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszerbiztonságossági megállapításokat.

Mellékhatások

Az elszigetelt eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ - $<1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $<1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ - $<1/1000$), nagyon ritka ($<1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra, elsőként a leggyakoribb mellékhatás szerepel.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis B reaktiváció*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumor lízis szindróma
<i>Nem ismert</i>	Tumorvérzés/tumornecrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert</i>	Anafilaxiás sokk*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, febrilis neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étváagnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydration, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia
Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libidó, szorongás

Ritka:	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás ²
Gyakori:	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia
Nem gyakori:	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
Ritka:	A koponyaűri nyomásfokozódás, convulsio, opticus neuritis
Nem ismert	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
Nem gyakori:	A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaoedema, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma
Ritka:	Cataracta, glaucoma, papillaoedema
Nem ismert	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
Nem gyakori:	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Nem gyakori:	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
Ritka:	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
Nem ismert	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
Gyakori:	Kipirulás, vérzés
Nem gyakori:	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
Nem ismert	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Gyakori:	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
Nem gyakori:	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
Ritka:	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
Nem ismert	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
Gyakori:	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
Nem gyakori:	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
Ritka:	Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség
Nem ismert	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforáció*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Gyakori:	A májenzimek szintjének emelkedése
Nem gyakori:	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
Ritka:	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Nagyon gyakori:	Periorbitalis oedema, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
Gyakori:	Pruritus, arcoedema, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
Nem gyakori:	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés

<i>Ritka:</i>	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioedema, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens-Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)
<i>Nem ismert</i>	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*, pseudoporphyria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiát ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
<i>Gyakori:</i>	Ízületi duzzanat
<i>Nem gyakori:</i>	Izom- és ízületi merevség
<i>Ritka:</i>	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
<i>Nem ismert</i>	Avascularis necrosis/csipő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél *
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés
<i>Nem ismert</i>	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis oedema
<i>Ritka:</i>	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Folyadékretenció és oedema, fáradékonyság
<i>Gyakori:</i>	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Testtömeg-növekedés
<i>Gyakori:</i>	Testtömeg-csökkenés
<i>Nem gyakori:</i>	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfatazszint emelkedése
<i>Ritka:</i>	A vér amilázszint emelkedése

* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az imatinibbel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszer-hozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos mellékhatások tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.

1. Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
2. A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
3. Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
4. A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
5. Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 6+7. Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
8. Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.

- 9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
- 11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű esetekről számoltak be.

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban folyamatosan jelen volt, és gyakoribbnak tűnt a magas, ≥ 750 mg dózisok mellett (I. fázisú vizsgálat). A cytopeniák előfordulása azonban egyértelműen függött a betegség stádiumától, mivel 3. vagy 4. fokú neutropenia ($ANC \geq 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (sorrendben 59%-64%, ill. 44%-63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkal (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek sorrendben 3,6%-ánál, illetve ≥ 1 %-ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama sorrendben 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekek esetében a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkal végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázok ($< 5\%$) vagy a bilirubinszint ($< 1\%$) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegeknél, ami a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) általában kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ánál következett be. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ánál figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú, és 4,8%-nál a GOT (glutaminsav-oxálecetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis, illetve májelégtelenség, némelyik halálos kimenetellel, közöttük egy betegnél, aki nagy dózisban szedett paracetamolt is.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Imatinib túladagolás elszigetelt eseteiről számoltak be spontán bejelentésekben, illetve a szakirodalomban. Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők voltak:

Felnőttek

1200-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrkiütés, erythema, oedema, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen dózis): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrophil számot, emelkedett transzamináz-szinteket észleltek.

8-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os dózist kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám csökkenést és hasmenést észleltek.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozinkináz inhibitorok, ATC kód: L01EA01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az őssejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib ugyancsak képes gátolni az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML-es és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Az imatinib inhibitor a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R tirozinkináz receptorainak is, továbbá gátolja a PDGF által közvetített celluláris folyamatokat. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF-receptor vagy az Abl-protein-tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió,

illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtprolifерációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az imatinib hatásosságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Nem végeztek kontrollos vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Egy nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollos, II. fázisú vizsgálatot folytattak le Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph⁺), blasztos krízis fázisban levő CML-es betegekkel. Ezen felül két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek (CML-es vagy Ph⁺ akut leukaemiás) gyermekeket.

A klinikai vizsgálatban a betegek 38%-a volt 60 éves vagy ennél idősebb, 12%-uk pedig 70 éves vagy idősebb.

Myeloid blasztos krízis: 260, myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatékonysági mutató a hematológiai válaszarány volt, melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. a blasztok eltávolítása a csontvelőből és a vérből, de a perifériás vér teljes normalizálódása, mint teljes válasz nélkül) vagy a krónikus CML-fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a ért el hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelt 22%-a) (2. táblázat). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltéknél (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegek esetében.

Lymphoid blasztos krízis: korlátozott számú beteget vontak be I. fázisú vizsgálatokba ($n = 10$). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML vizsgálatban

	0102 vizsgálat 38 hónapot felölelő adatai Myeloid blasztos krízis ($n=260$)
	a betegek %-a (CI 95%)
Hematológiai válasz	31% (25,2-36,8)
Teljes hematológiai válasz (CHR)	8%
Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	18%
Jelentős citogenetikai válasz ²	15% (11,2-20,4)
Teljes	7%
(Igazolt ³) [95% CI]	(2%) [0,6-4,4]
Részleges	8%
¹ A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell ≥ 4 hét után): CHR: A 0102 számú vizsgálatban [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocyták $\geq 100 \times 10^9/l$, nincsenek blasztok a vérben, BM blasztok száma $< 5\%$ és nincs extramedullaris betegség] NEL Ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ és thrombocyták $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ BM és PB blasztok $< 30\%$ blasztok+promyelocyták BM-ben és PB-ben $< 20\%$ bazofilek PB-ben, a lépét és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedullaris betegség.	

BM = csontvelő, PB = perifériás vér

² Citogenetikai válasz kritériumai:

A legfőbb válasz mind a teljes, mind a részleges válaszok kombinációja: teljes (0% Ph+ metafázisok), részleges (1-35%)

³ Teljes citogenetikai válasz, amit az első csontvelő vizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő citogenetikai értékelés igazol.

Gyermekek és serdülők: összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blastos krízisben lévő CML-es, illetve Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dóziseszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Nagymértékben előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegeket 260 mg/m²/nap (n=5), 340 mg/m²/nap (n=9), 440 mg/m²/nap (n=7), ill. 570 mg/m²/nap (n=5) dózissal kezelték. A krónikus fázisú CML betegek közül 9-nek állnak rendelkezésre a cytogenetikai adatai: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51, újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicenteres, egy vizsgálati karos, II. fázisú vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegeknél. 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőtteknél tapasztalt eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az imatinib vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr-abl transzlokáció)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph+ ALL: Egy kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55, újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél hasonlították össze az imatinib-, illetve az indukciós kemoterápia kezelést. Az imatinib monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált komplett hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek „salvage” kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetben (81,8%) komplett hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a bcr-abl transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegeknél, mint a kemoterápiás vizsgálati karban a 2 hetes kezelés után (p = 0,02). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 3. táblázat) kapott, és a 8. héten a bcr-abl transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karban azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartamában, a betegségmentes túlélésben vagy az össz-túlélésben, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknél jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama (p = 0,01), mind a betegségmentes túlélés (p = 0,02) terén.

211, újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő betegből álló populációval végzett négy, nem kontrollos klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az indukciós kemoterápiával együtt adott imatinib (lásd 4. táblázat) 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és az össz-túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

3. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5 napokon; CP 200 mg/m ² iv., a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon
Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² per os, a 6-7., és a 13-16. napokon; VCR 1 mg iv., a 7., 14. napon; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14., 15. napon; CP 500 mg/m ² iv. (1 órás) az 1. napon; Ara- C 60 mg/m ² iv., a 22-25, és 29-32. Napokon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 órás), az 1. és a 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² per os, az 1-20. Napokon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. napokon; VM26 60 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. Napokon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv., az 1-3. és 15-16. napokon; VCR 2 mg összdózis iv., az 1., 8., 15., 22. napon; CP 750 mg/m ² iv., az 1., 8. napon; prednizon 60 mg/m ² per os, a 1-7. napokon és a 15-21. napokon; IDA 9 mg/m ² per os az 1-28. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. Napon
Konszolidáció (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra iv. (3 órás), az 1-4. napokon; mitoxantron 10 mg/m ² iv. a 3-5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan, az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; CP 200 mg/m ² iv., a 3-5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; VCR 2 mg iv., a 6., 13., 20. napon; daunorubicin 45 mg/m ² iv., a 6-7. és a 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² iv. (1 órás), a 26. és a 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), a 28-31., 35-38. és a 42-45. napokon; 6-MP 60 mg/m ² per os, a 26-46. napokon
Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² per os, az 1-5. napokon; vindezin 3 mg/m ² iv., az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 órás), az 1. napon; etopozid 250 mg/m ² iv. (1 órás) a 4-5. napokon; Ara-C 2 x 2 g/m ² iv. (3 órás, 12 óránként), az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1.2 g/m ² iv. (3 órás), az 1. napon; daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-3. napokon; vincristin 1.3 mg/m ² iv., az 1., 8., 15., 21. napon; prednizolon 60 mg/m ² /nap per os
Konszolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagydózisú kemoterápia, MTX 1 g/m ² iv. (24 órás), az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² iv. (12 óránként), a 2-3. napokon, 4 cikluson keresztül

Fenntartó kezelés	VCR 1.3 g/m ² iv., az 1. napon; prednizolon 60 mg/m ² per os, az 1-5. Napokon
-------------------	---

AUS01 vizsgálat

Indukciós- konszolidációs terápia	Hyper-CVAD rezsim: CP 300 mg/m ² iv. (3 órás, 12 óránként), az 1-3. napokon; vinkrisztin 2 mg iv., a 4. és a 11. napon; doxorubicin 50 mg/m ² iv. (24 órás), a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és a 11-14. napokon, váltva az 1. napon adott MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) kezeléssel, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 órás, 12 óránként), a 2-3. napokon (összesen 8 kezelés)
-----------------------------------	---

Fenntartó kezelés	VCR 2 mg iv. havonta, 13 hónapon keresztül; prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napon keresztül, 13 hónapig
-------------------	--

Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.

Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; iv.: intravénás alkalmazás

Gyermekek és serdülők: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték imatinib-bel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az imatinib-et intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és az imatinib-et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). Az imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztórikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztórikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoetikus őssejt transzplantáción.

4. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konszolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után
1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap

	G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m²/nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m² a 36. órában, iv.; 15 mg/m² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m², 12 óránként, iv.): 43. 44. nap L-ASP (6000 NE/m², i.m.): 44. Nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m²/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m²/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m²/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m², i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m²/nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m² a 36. órában, iv.; 15 mg/m² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m²/nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m², 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m², i.m.): 44. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m² a 36. órában, iv.; 15 mg/m² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m², iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m²/nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m²/nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m²/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m², iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m², iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. Nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m²/nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m²/nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m²/nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A

	6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

G-CSF = granulocita-kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = PEG aszparagináz, MESNA = 2-merkaptotán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg a MTX-szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 - < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ALL-ben szenvedő betegeknél összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

Recidiváló/refrakter Ph+ ALL: Amikor imatinib monoterápiát alkalmaztak recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegeknél, a terápiás válasz szempontjából értékelhető 411 betegből 53-nál 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válasziról.) A progresszióig eltelt idő medián értéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap, míg a teljes túlélés medián értéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9-9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves vagy idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre, amely hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapul. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicenteres, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták az imatinib hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatos, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebben a vizsgálatba 7, MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akiket napi 400 mg imatinibbel kezeltek. Három betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) volt tapasztalható. Az eredeti analízis idején a négy, PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül háromnál (2 CHR és 1 PHR) mutatkozott hematológiai válasz. A betegek életkora 20-72 év között volt.

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinibbel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinibet (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1 - 12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre.

Konzervatíván feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, non-reszponderek voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszádsí arányt olyan betegeknél számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszádsí arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

13 publikált esettanulmányban további 24, MDS/MPD-ben szenvedő betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb dózist kapott. Tizenegy betegnél mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egynél PHR. A betegek életkora 2-79 év között volt. Egy, a vizsgálatot követően megjelent publikáció szerint - mely

ebből a 11 betegből 6-ról friss információkat közöl - ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú utánpótlási adatokat közöl 12, PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (ebből 5 beteg a B2225 vizsgálatból származik). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak imatinibet. Közülük 6 beteg esetében az utánpótlási idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 betegnél jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai és a cytogenetikai válasz sorrendben átlagosan 49 hónapig (19-60 hónap), illetve átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. Az össz-túlélés a diagnózis időpontjától számított 65 hónap (25-234 hónap). Az imatinib alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegeknél rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségeknél szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az imatinibet. A vizsgálatba bevont 14, HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg dózisban kapott imatinibet. 35 publikált esettanulmányban és esetsorozatban további 162, HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75-800 mg dózisban kaptak imatinibet. Az összesen 176 betegből álló populációból 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. A 117 beteg közül 61-nél mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4, FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65, FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+ és 44+ hónap között, a bejelentés időpontjához cenzurálva). Amint arról egy utóbbi megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót az átlagosan 28 hónapos (13-67 hónap) utánpótlási idő alatt. A betegek életkora 25-72 év volt. Az esettanulmányokban a vizsgálatvezetők ezenkívül a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulást jelentettek a szív, az idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer tekintetében.

HES/CEL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR-rel társult, HES-ben és CEL-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora 2 és 16 év közé esett, akik az imatinibet napi 300 mg/m² vagy napi 200-400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12, DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a betegeket a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9-nél volt tapasztalható terápiás válasz, közülük 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ adott. A részleges válasz adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának medián értéke 6,2 hónap volt (a maximális időtartam 24,3 hónap volt). 5 publikált esettanulmányban további 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegeket napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) imatinibbel kezelték. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17;22)(q22;q13) transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinib-kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. A betegek életkora újszülöttkor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

Az imatinib farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció dinamikus egyensúlyi állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC-szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kissé csökkent (7,4%) az éhomi értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag alkalmazott koncentrációkban az imatinib plazmafehérjéhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz kötődik, kisebb mértékben a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolit emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatásosságot mutat. Ennek a metabolitnak a plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezik a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kisszámú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, amely az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC₅₀ 50 µM) és a flukonazol (IC₅₀ 118 µM) gyakorolt olyan gátló hatást az imatinib metabolizmusra, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán máj microsomákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 µmol/l értéket ért el. Betegeknél az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 µmol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5-mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 µM) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegeknél várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a ¹⁴C-vel jelzett imatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a) ürült. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5% a vizeletben, 20% a székletben) tette ki, a többi metaboliként ürült.

Farmakokinetika a plazmában

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a $t_{1/2}$ körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib dózisok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5-szeres volt.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást (12%-os növekedés a > 65 évesek körében) az életkor valamelyest befolyásolja. Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömeg imatinib clearance-re gyakorolt hatása, pl. egy 50 kg-os egyén esetén azt jelenti, hogy az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg-os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják a dózis testtömeg függvényében való változtatását. A nemek nincsenek hatással az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

A felnőtt betegekhez hasonlóan a I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknél per os adott imatinib gyorsan felszívódott. Gyermekeknél a 260, ill. 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót eredményezte, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os dózisa. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózisú ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesékön át. Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegeknél magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegek esetében. A növekedés körülbelül 1,5–2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance-e valószínűleg hasonló a károsodott és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózisú toxicitás vizsgálatok enyhe-közepesen súlyos fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányoknál, kutyáknál és majmoknál, amit csontvelőeltérés kísért a patkányok és kutyák esetében.

Patkányoknál és kutyáknál a célszerv a máj volt. Mindkét fajnál enyhe-közepesen súlyos transzaminázszint emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, összfehérje- és albuminszint csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmoknál vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralizációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomnál megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányok esetében, egy 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionális epitheliának hyperplasiáját észlelték szérum-, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokkal végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg-os humán dózishoz – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezenél az állatoknál a kezelés a normálisan szuppresszált maláriás fertőzés rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), *in vitro* emlősejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlősejt assay-ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbelső vegyülete - ami a végtermékben is jelen van - pozitív mutagén hatásúnak bizonyult. A közbelső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásúnak bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hím patkányoknál a párosodást megelőző 70 napban adott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor - ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz - a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyáknál ≥ 30 mg/ttkg orális dózis mellett a spermatogenesis kismértékű - mérsékelt terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezeltek a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestációs napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhesség vált patkányok számára. Nőstény patkányoknál 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokkal végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adag mellett a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg/nap dózishoz, nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányoknál az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz felel meg) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

Fiatal patkányokon végzett fejlődés toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányokban már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett - amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3-2-szerese - a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett - amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese - mortalitást is megfigyeltek a fiatal állatoknál (az elválasztás ideje körül).

Patkányokon végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/kg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/kg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/kg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy a halál és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsővet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyet, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/ttkg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekeknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/ttkg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/ttkg/nap dózisnál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szörösének, illetve gyermekeknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/ttkg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogenitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkoztatható-e emberre.

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklinikai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyet, az endokrin szerveket és a fogakat érintettek. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatban a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz (E460),
kopovidon,
krospovidon,
nátrium-sztearil-fumarát
hidrofób, koloid szilícium dioxid,
vízmentes, koloid szilícium dioxid,

Tablettabevonat:

részben hidrolizált polivinil-alkohol,
talkum,
sárga vas-oxid (E172).
titán-dioxid (E171),
vörös vas-oxid (E172),
lecitin (szója) (E322)
xantángumi (E415)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Imatinib Actavis 100 mg filmdoboz

2 év

Imatinib Actavis 400 mg filmdoboz

21 hónap

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Al/PVC/Aclar buborékcsoomagolás. Buborékcsoomagolásonként 10 db tabletta.

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

10, 20, 30, 60, 90, 120 vagy 180 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

10, 20, 30, 60 vagy 90 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkuregur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Izland

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. április 17.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. január 8.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem PSUR-t benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan PSUR-okat benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db kemény kapszula
90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Actavis 50 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosító 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

24 db kemény kapszula
48 db kemény kapszula
60 db kemény kapszula
96 db kemény kapszula
120 db kemény kapszula
180 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ízland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db kemény kapszula
30 db kemény kapszula
60 db kemény kapszula
90 db kemény kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/13/825/020 10 kapszula
EU/1/13/825/021 30 kapszula
EU/1/13/825/022 60 kapszula
EU/1/13/825/023 90 kapszula

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Actavis 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Actavis logó]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Actavis logó]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Actavis logó]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Lecitint (szója) (E322) tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta
20 db filmtabletta
30 db filmtabletta
60 db filmtabletta
90 db filmtabletta
120 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ízland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Lecitint (szója) (E322) tartalmaz.
További információkért olvassa el a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta
30 db filmtabletta
60 db filmtabletta
90 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Izland

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Imatinib Actavis 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC {szám}
SN {szám}
NN {szám}

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Actavis logó]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta
imatinib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

[Actavis logó]

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Actavis egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:

- **krónikus mieloid leukémia (CML).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Actavis a betegség legelőrehaladottabb stádiumának (az úgynevezett blasztos krízisnek) a kezelésére alkalmazható. Az Imatinib Actavis gyermekeknél a betegség különböző stádiumainak (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) kezelésére adható.

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Actavis ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az

Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását az ilyen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részeiben, ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, ha ezekről a betegségekről teszünk említést.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy miként hat az Imatinib Actavis, illetve, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

Az Imatinib Actavis-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vér daganatos megbetegedéseinek vagy úgynevezett szolid tumoros betegségek kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek attól, az ebben a betegtájékoztatóban szereplő általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Actavis-t:

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez vonatkozik Önre, **tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt az Imatinib Actavis-t bevenné.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Actavis a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Actavis szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Actavis bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Actavis szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Actavis-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Actavis az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (úgynevezett súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Actavis-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Actavis krónikus mieloid leukémiában (CML-ben) szenvedő gyermekek kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti, krónikus mieloid leukémiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-es gyermekek esetében korlátozott, míg MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Actavis-t szedő gyermek és serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (pl. a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (pl. az orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Actavis hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Actavis hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Actavis hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Actavis ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Actavis nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Actavis-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Actavis-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Azon betegek, akiket aggasztanak a termékenységükkel kapcsolatos kérdések, az Imatinib Actavis szedése alatt, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Actavis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnel az Imatinib Actavis-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Actavis segíthet Önnel a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Actavis szedését, csak akkor, ha a kezelőorvosa úgy rendelkezik. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Actavis-t kell bevennie?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Actavis kapszulát kell bevennie.

- **Ha CML miatt kezelik:**

A szokásos kezdő adag **600 mg**, amit naponta **egyszer**, 12 db kapszula formájában kell bevennie.

Kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő, attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

Ha az Ön napi adagja 800 mg (16 kapszula), akkor 8 kapszulát kell bevennie reggel és 8 kapszulát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**

A kezdő adag 600 mg, amit 12 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

A kezdő adag 400 mg, amit 8 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

A kezdő adag 100 mg, amit 2 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 8 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

Az adag napi 800 mg (16 kapszula), amit reggel 8 db kapszula és este 8 db kapszula formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Actavis kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Actavis mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ.

A gyermekeknek beadandó teljes napi adag CML esetében nem lépheti túl a 800 mg-ot és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adagot egyszerre vagy két részre elosztva is be lehet venni (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

- **Az Imatinib Actavis-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben, ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis-t?

Az Imatinib Actavis-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Actavis-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. Az Imatinib Actavis hatására szervezetét vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Actavis csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (olyankor, amikor nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkütiés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkütiés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemben belüli vérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).

- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmög a kis véregekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas számának vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásának (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, nagymértékben csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak, imatinib-kezelés alatt, vagy az imatinib szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság, testtömeg-csökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás-viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kez- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom, duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel azt a gyógyszeresomagot, melynek csomagolása sérült, vagy amelyen bármilyen előzetes felnyitásra utaló jel észlelhető.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes Imatinib Actavis kapszula 50 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: kapszulatartalom: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium-dioxid. Kapszulahéj: hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172). Jelölőfesték: shellack, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol, ammónia oldat, kálium-hidroxid.

Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kemény kapszula, világossárga kapszulatetővel és ugyancsak világossárga kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „50 mg” felirattal.

A kapszula világossárga port tartalmaz.

Kiszerelések:

A kapszulák 30 vagy 90 kapszulát tartalmazó, alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Actavis egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:

- **krónikus mieloid leukémia (CML).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Actavis a betegség legelőrehaladottabb stádiumának (az úgynevezett blasztos krízisnek) a kezelésére alkalmazható. Az Imatinib Actavis gyermekeknél a betegség különböző stádiumainak (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) kezelésére adható.

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Actavis ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD). Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az

Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vörsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását az ilyen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részeiben, ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, ha ezekről a betegségekről teszünk említést.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy miként hat az Imatinib Actavis, illetve, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

Az Imatinib Actavis-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vér daganatos megbetegedéseinek vagy úgynevezett szolid tumoros betegségek kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek attól, az ebben a betegtájékoztatóban szereplő általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Actavis-t:

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez vonatkozik Önre, **tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt az Imatinib Actavis-t bevenné.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Actavis a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Actavis szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Actavis bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Actavis szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Actavis-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Actavis az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (úgynevezett súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Actavis-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Actavis krónikus mieloid leukémiában (CML-ben) szenvedő gyermekek kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti, krónikus mieloid leukémiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-es gyermekek esetében korlátozott, míg MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Actavis-t szedő gyermek és serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (pl. a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (pl. az orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Actavis hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Actavis hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Actavis hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Actavis ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Actavis nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Actavis-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Actavis-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Azon betegek, akiket aggasztanak a termékenységükkel kapcsolatos kérdések, az Imatinib Actavis szedése alatt, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Actavis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnel az Imatinib Actavis-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Actavis segíthet Önnel a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Actavis szedését, csak akkor, ha kezelőorvosa úgy rendelkezik Önnel. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Actavis-t kell bevennie?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Actavis kapszulát kell bevennie.

- Ha CML miatt kezelik:

A szokásos kezdőadag 600 mg, amit naponta **egyszer**, 6 db kapszula formájában kell bevennie.

Kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő, attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

Ha az Ön napi adagja 800 mg (8 kapszula), akkor 4 kapszulát kell bevennie reggel és 4 kapszulát este.

- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:

A kezdőadag 600 mg, amit 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:

A kezdő adag 400 mg, amit 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:

A kezdőadag 100 mg, amit egy db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt DFSP miatt kezelik:

Az adag napi 800 mg (8 kapszula), amit reggel 4 db kapszula és este 4 db kapszula formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Actavis kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Actavis mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ.

A gyermekeknek beadandó teljes napi adag CML esetében nem lépheti túl a 800 mg-ot és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adagot egyszerre vagy két részre elosztva is be lehet venni (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

- **Az Imatinib Actavis-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben, ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrre kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezét.

Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis-t?

Az Imatinib Actavis-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Actavis-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. Az Imatinib Actavis hatására szervezetét vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Actavis csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (olyankor, amikor nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkütiés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkütiés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemén belüli vérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).

- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmök a kis véregekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas számának vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásának (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, nagymértékben csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak, az imatinib-kezelés alatt, vagy az imatinib szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájkák duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság, testtömeg-csökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás, viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom, duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel azt a gyógyszeresomagot, melynek csomagolása sérült, vagy amelyen bármilyen előzetes felnyitásra utaló jel észlelhető.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes Imatinib Actavis kapszula 100 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: kapszulatartalom: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium-dioxid. Kapszulahéj: hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172). Jelölőfesték: shellack, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol, ammónia oldat, kálium-hidroxid.

Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kemény kapszula, világos narancssárga kapszulatetővel és ugyancsak világos narancssárga kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „100 mg” felirattal.

A kapszula világossárga port tartalmaz.

Kiszerezések:

A kapszulák 24, 48, 60, 96, 120 vagy 180 kapszulát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgur 76-78,
Hafnarfjörður
Izland

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8006228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.

Ireland

Tel: +353 214619040

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Actavis egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:

- **krónikus mieloid leukémia (CML).**

A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Actavis a betegség legelőrehaladottabb stádiumának (az úgynevezett blasztos krízisnek) a kezelésére alkalmazható. Az Imatinib Actavis gyermekeknél a betegség különböző stádiumainak (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) kezelésére adható.

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).**

A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Actavis ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD). Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az

Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vörsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását az ilyen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részeiben, ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, ha ezekről a betegségekről teszünk említést.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy miként hat az Imatinib Actavis, illetve, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

Az Imatinib Actavis-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vér daganatos megbetegedéseinek vagy úgynevezett szolid tumoros betegségek kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek attól, az ebben a betegtájékoztatóban szereplő általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Actavis-t:

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez vonatkozik Önre, **tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt az Imatinib Actavis-t bevenné.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Actavis a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Actavis szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Actavis bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Actavis szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Actavis-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Actavis az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (úgynevezett súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Actavis-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Actavis krónikus mieloid leukémiában (CML-ben) szenvedő gyermekek kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti, krónikus mieloid leukémiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-es gyermekek esetében korlátozott, míg MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Actavis-t szedő gyermek és serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (pl. a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (pl. az orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Actavis hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Actavis hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Actavis hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Actavis ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Actavis nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Actavis-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Actavis-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Azon betegek, akiket aggasztanak a termékenységükkel kapcsolatos kérdések, az Imatinib Actavis szedése alatt, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Actavis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz kemény kapszulánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnel az Imatinib Actavis-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Actavis segíthet Önnel a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Actavis szedését, csak akkor, ha orvosa mondja Önnel. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Actavis-t kell bevennie?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Actavis kapszulát kell bevennie.

- Ha CML miatt kezelik:

A szokásos kezdő adag **600 mg**, amit naponta **egyszer**, egy darab 400 mg-os plusz két darab 100 mg-os kapszula formájában kell bevennie.

Kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő, attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

Ha az Ön napi adagja 800 mg (2 kapszula), akkor egy kapszulát kell bevennie reggel és a második kapszulát este.

- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:

A kezdőadag 600 mg, amit egy darab 400 mg-os plusz két darab 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:

A kezdőadag 400 mg, amit egy kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:

A kezdőadag 100 mg, amit 1 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet egy kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt DFSP miatt kezelik:

Az adag napi 800 mg (2 kapszula), amit reggel egy darab kapszula és este egy (második) kapszula formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Actavis kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Actavis mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ.

A gyermekeknek beadandó teljes napi adag CML esetében nem lépheti túl a 800 mg-ot és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adagot egyszerre vagy két részre elosztva is be lehet venni (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

- **Az Imatinib Actavis-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben, ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis-t?

Az Imatinib Actavis-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Actavis-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. Az Imatinib Actavis hatására szervezete vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Actavis csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (olyankor, amikor nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkütiés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkütiés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemén belüli vérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.

- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas számának vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásának (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, nagymértékben csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak, az imatinib-kezelés alatt, vagy az imatinib szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság, testtömeg-csökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemvélődezés viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszkejes.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom, duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel azt a gyógyszeres csomagot, melynek csomagolása sérült, vagy amelyen bármilyen előzetes felnyitásra utaló jel észlelhető.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes Imatinib Actavis kapszula 400 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: kapszulatartalom: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium-dioxid. Kapszulahéj: hipromellóz, titán-dioxid (E171), sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), fekete vas-oxid (E172). Jelölőfesték: shellack glaze 45%, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol, ammónium-hidroxid 28%.

Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kemény kapszula, narancssárga átlátszatlan kapszulateővel és kapszulatesttel, a kapszulatesten fekete „400 mg” felirattal.

A kapszula világossárga port tartalmaz.

Kiszerelések:

A kapszulák 10, 30, 60 vagy 90 kapszulát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.

Ελλάδα

Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā

Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.

Ireland

Tel: +353 214619040

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Actavis egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:

- **krónikus mieloid leukémia (CML).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Actavis a betegség legelőrehaladottabb stádiumának (az úgynevezett blasztos krízisnek) a kezelésére alkalmazható. Az Imatinib Actavis gyermekeknél a betegség különböző stádiumainak (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) kezelésére adható.

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Actavis ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD). Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az

Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vörsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását az ilyen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részeiben, ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, ha ezekről a betegségekről teszünk említést.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy miként hat az Imatinib Actavis, illetve, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

Az Imatinib Actavis-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vér daganatos megbetegedéseinek vagy úgynevezett szolid tumoros betegségek kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek attól, az ebben a betegtájékoztatóban szereplő általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Actavis-t

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez vonatkozik Önre, **tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt az Imatinib Actavis-t bevenné.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Actavis a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Actavis szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Actavis bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Actavis szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Actavis-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Actavis az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (úgynevezett súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Actavis-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Actavis krónikus mieloid leukémiában (CML-ben) szenvedő gyermekek kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti, krónikus mieloid leukémiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-es gyermekek esetében korlátozott, míg MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Actavis-t szedő gyermek és serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (pl. a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (pl. az orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Actavis hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik az Imatinib Actavis hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Actavis hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Actavis ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Actavis nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Actavis-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Actavis-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Azon betegek, akiket aggasztanak a termékenységükkel kapcsolatos kérdések, az Imatinib Actavis szedése alatt, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Actavis (szója) lecitint tartalmaz

Ne szedje ezt a készítményt, ha Ön allergiás mogyoróra vagy szójára.

Az Imatinib Actavis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnél az Imatinib Actavis-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Actavis segíthet Önnél a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Actavis szedését, csak akkor, ha orvosa mondja Önnek. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Actavis-t kell bevennie?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Actavis tablettát kell bevennie.

- Ha CML miatt kezelik:

Az ajánlott kezdő adag 600 mg, amit naponta **egyszer**, 6 db tablettá formájában kell bevennie.

Kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő, attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

Ha az Ön napi adagja 800 mg (8 tablettá), akkor 4 tablettát kell bevennie reggel és 4 tablettát este.

- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:

A kezdőadag 600 mg, amit 6 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:

A kezdő-adag 400 mg, amit 4 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:

A kezdő adag 100 mg, amit egy db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt DFSP miatt kezelik:

Az adag napi 800 mg (8 tablettá), amit reggel 4 db tablettá és este 4 db tablettá formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknel

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Actavis tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Actavis mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ.

A gyermekeknek beadandó teljes napi adag CML esetében nem lépheti túl a 800 mg-ot és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adagot egyszerre vagy két részre elosztva is be lehet venni (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

- **Az Imatinib Actavis-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.

- **A tablettát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

A tablettá egyenlő adagokra osztható.

Ha Ön nem tudja lenyelni a tablettát, feloldhatja azokat egy pohár tiszta vízben, ásványvízben vagy almalében.

- Minden 100 mg-os tablettához körülbelül 50 ml folyadékot használjon.
- Az oldatot addig keverje egy kanállal, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódnak.
- Amint a tabletták feloldódtak, az egész pohár tartalmát igya meg. A feloldódott tablettá maradványai rátapadhatnak a pohár falára.

Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis-t?

Az Imatinib Actavis-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Actavis-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. Az Imatinib Actavis hatására szervezete vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Actavis csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (olyankor, amikor nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkütiés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájbán, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkütiés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemén belüli vérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).

- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmök a kis véregekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas számának vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásának (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, nagymértékben csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak, az imatinib-kezelés alatt, vagy az imatinib szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság, testtömeg-csökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom, duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel azt a gyógyszer-csomagot, melynek csomagolása sérült, vagy amelyen bármilyen előzetes felnyitásra utaló jel észlelhető.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes tabletta 100 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium-dioxid, részben hidrolizált polivinil-alkohol, talkum, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), (szója) lecitin (E322), xantángumi (E415).

Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Kerek, mindkét oldalán domború, sárga vagy barnás színű filmtabletta [tabletta], egyik oldalán dombornyomással a cég logója, a másikon a „36” jelölés és bemetszés található.

Kiszerezések:

A tabletták 10, 20, 30, 60, 90, 120 vagy 180 filmtablettát tartalmazó alumínium buborékcsoomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurgvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Izland

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

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

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Actavis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Actavis egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:

- **krónikus mieloid leukémia (CML).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.

Felnőtt betegeknél az Imatinib Actavis a betegség legelőrehaladottabb stádiumának (az úgynevezett blasztos krízisnek) a kezelésére alkalmazható. Az Imatinib Actavis gyermekeknél a betegség különböző stádiumainak (krónikus, akcelerált fázis és blasztos krízis) kezelésére adható.

- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).**
A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. Ezek a fehérvérsejtek általában segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

Az Imatinib Actavis ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD). Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az

Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását az ilyen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részeiben, ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, ha ezekről a betegségekről teszünk említést.

Amennyiben bármilyen kérdése van azzal kapcsolatban, hogy miként hat az Imatinib Actavis, illetve, hogy miért írták fel Önnek ezt a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

Az Imatinib Actavis-t kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vér daganatos megbetegedéseinek vagy úgynevezett szolid tumoros betegségek kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek attól, az ebben a betegtájékoztatóban szereplő általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Actavis-t

- ha allergiás az imatinibre, szójára, mogyoróra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben ez vonatkozik Önre, **tájékoztassa erről kezelőorvosát, mielőtt bevenné az Imatinib Actavis-t.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Actavis a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Actavis szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még az Imatinib Actavis bevétele előtt közölje kezelőorvosával.**

Az Imatinib Actavis szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Actavis-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. Az Imatinib Actavis az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (úgynevezett súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Actavis-t, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Actavis krónikus mieloid leukémiában (CML-ben) szenvedő gyermekek kezelésére is adható. Két éves kor alatti, krónikus mieloid leukémiában szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-es gyermekek esetében korlátozott, míg MDS/MPD, DFSP és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan csak nagyon korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány Imatinib Actavis-t szedő gyermek és serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket (pl. a paracetamolt) és a gyógynövény készítményeket (pl. az orbáncfűvet) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Actavis hatását. Fokozhatja, illetve csökkentheti az Imatinib Actavis hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Actavis hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Actavis ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Actavis nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Actavis-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Actavis-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig az Imatinib Actavis-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Azon betegek, akiket aggasztanak a termékenységükkel kapcsolatos kérdések, az Imatinib Actavis szedése alatt forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet, vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Actavis (szója) lecitint tartalmaz

Ne szedje ezt a készítményt, ha Ön allergiás mogyoróra vagy szójára.

Az Imatinib Actavis nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnel az Imatinib Actavis-t, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Actavis segíthet Önnel a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Actavis szedését, csak akkor, ha orvosa mondja Önnek. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Imatinib Actavis-t kell bevennie?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib Actavis tablettát kell bevennie.

- Ha CML miatt kezelik:

Az ajánlott kezdő adag 600 mg, amit naponta **egyszer**, egy darab 400 mg-os, valamint két darab 100 mg-os tablettá formájában kell bevennie.

Kezelőorvosa nagyobb vagy kisebb adagokat írhat elő, attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre.

Ha az Ön napi adagja 800 mg (2 tablettá), akkor egy tablettát kell bevennie reggel és egy tablettát este.

- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:

A kezdő adag 600 mg, amit egy db 400 mg-os, plusz 2 db 100 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:

A kezdő adag 400 mg, amit egy db tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:

A kezdő adag 100 mg, amit egy db 100 mg-os tablettában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet egy db 400 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- Ha Önt DFSP miatt kezelik:

Az adag napi 800 mg (2 tablettá), amit reggel egy db tablettá és este egy db tablettá formájában kell bevennie.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Actavis tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Actavis mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ.

A gyermekeknek beadandó teljes napi adag CML esetében nem lépheti túl a 800 mg-ot és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adagot egyszerre vagy két részre elosztva is be lehet venni (felét reggel, másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis-t?

- **Az Imatinib Actavis-t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.

[Kizárólag az Imatinib Actavis 100 mg tablettára vonatkozóan]

- **A tablettát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

A tablettá egyenlő adagokra osztható.

Ha Ön nem tudja lenyelni a tablettát, feloldhatja azokat egy pohár tiszta vízben, ásványvízben vagy almalében.

- Minden 400 mg-os tablettához körülbelül 200 ml folyadékot használjon.
- Az oldatot addig keverje egy kanállal, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódnak.
- Amint a tabletták feloldódtak, az egész pohár tartalmát igya meg. A feloldódott tablettá maradványai rátapadhatnak a pohár falára.

Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis-t?

Az Imatinib Actavis-t naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Actavis-t vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis-t

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. Az Imatinib Actavis hatására szervezete vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Actavis csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (olyankor, amikor nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).

- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, neheztelt beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vízenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemben belüli vérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettége.
- A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészkek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vértörmök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas számának vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásának (sárgaság tünete) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, nagymértékben csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10-ből 1-nél több beteget érinthetnek):

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak, az imatinib-kezelés alatt, vagy az imatinib szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- Étvágytalanság, testtömeg-csökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.

- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom, duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne használja fel azt a gyógyszer-csomagot, melynek csomagolása sérült, vagy amelyen bármilyen előzetes felnyitásra utaló jel észlelhető.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes tabletta 400 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium-sztearil-fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium-dioxid, részben hidrolizált polivinil-alkohol, talkum, sárga vas-oxid (E172), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), (szója) lecitin (E322), xantángumi (E415).

Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ovális, mindkét oldalán domború, sötét sárga vagy barnás színű filmtabletta [tabletta], egyik oldalán dombornyomással a cég logója, a másikon a „37” jelölés és bemetszés található.

Kiszerezések:

A tabletták 10, 30, 60 vagy 90 filmtablettát tartalmazó alumínium buboréksomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.