**LIITE I**

VALMISTEYHTEENVETO

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 50 mg imatinibia.

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kova kapseli (kapseli).

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

Kova kapseli kokoa 3, vaaleankeltainen kuori ja vaaleankeltainen kapselin runko, johon on painettu mustalla musteella "50 mg".

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

Kova kapseli kokoa 1, vaaleanoranssi kuori ja vaaleanoranssi kapselin runko, johon on painettu mustalla musteella "100 mg".

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

Kova kapseli kokoa 00, läpinäkymätön ja oranssin värinen kuori ja runko, johon on painettu mustalla musteella "400 mg".

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Imatinib Actavis on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (bcr-abl) -positiivisen (Ph+) kroonisen myelooisen leukemian (KML) hoitoon pediatrisille potilaille, joiden sairaus on vasta diagnosoitu mutta joille luuytimensiirtoa ei katsota ensisijaiseksi hoitomuodoksi.

- Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon pediatrisille potilaille alfa-interferonihoidon epäonnistuttua kroonisessa vaiheessa tai taudin ollessa blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa.

- Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon aikuispotilaille taudin ollessa blastikriisivaiheessa.

- kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).

- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.

- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihiutalekasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.

- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFRα:n uudelleenjärjestäytymistä.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib Actavis on tarkoitettu

- aikuisten dermatofibrosarcoma protuberans- (DFSP-) potilaiden hoitoon, kun kasvainta ei voida leikata ja aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut ja/tai metastasoitunut DFSP, jota ei voi leikata.

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

**4.2 Annostus ja antotapa**

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

Annostus

*Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)*

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

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

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

*Annostus lapsipotilaille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)*

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan (mg/m2). Kroonisen vaiheen KML:aa ja pitkälle edennyttä KML:aa sairastaville lapsille suositellaan annosta 340 mg/m2 vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

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

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

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

*Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)*

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu imatinibiannos on 400 mg/vrk.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu imatinibiannos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

*Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)*

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu imatinibiannos on 800 mg/vrk.

*Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi*

*Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

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

Mikäli bilirubiini nousee > 3 x yli viitearvon normaalin ylärajan tai mikäli maksan transaminaasit nousevat > 5 x yli viitearvon normaalin ylärajan, imatinibihoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut < 1,5 x yli viitearvon ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet < 2,5 x yli viitearvon ylärajan. Imatinibihoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan/m2 vuorokaudessa.

*Hematologiset haittavaikutukset*

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (aloitusannos 100 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). |
| MDS/MPD (aloitusannos 400 mg)  HES/CEL (annos 400 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella. |
| Lasten kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe (annos 340 mg/m2) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m2 annoksella. |
| Kroonisen myelooisen leukemian blastikriisi ja Ph+ ALL (aloitusannos 600 mg) | aANC < 0,5 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 109/l | 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).  2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan.  3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan.  4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg:n annoksella. |
| Lasten kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m2) | aANC < 0,5 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 109/l | 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).  2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg:aan/m2.  3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg:aan/m2.  4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg:n/m2 annoksella. |
| Dermatofibrosarcoma protuberans (annos 800 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg.  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella. |
| ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä  a joka ilmenee vähintään 1 kuukauden kestäneen hoidon jälkeen | | |

*Erityisryhmät*

*Käyttö pediatrisille potilaille:* Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans ja hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin rajallisesti kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

|  |  |
| --- | --- |
| Maksan vajaatoiminta | Maksan toimintakokeen arvot |
| Lievä | Kokonaisbilirubiini: = 1,5 ULN  AST: >ULN (voi olla normaali tai <ULN, jos kokonaisbilirubiini on >ULN) |
| Kohtalainen | Kokonaisbilirubiini: >1,5 - 3,0 ULN‑  AST: mikä tahansa |
| Vaikea-asteinen | Kokonaisbilirubiini: >3 - 10 ULN‑  AST: mikä tahansa |

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

AST = asparaattiaminotransferaasi

*Munuaisten vajaatoiminta:* Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai dialyysipotilaiden on käytettävä aloitusannoksena pienintä suositeltua 400 mg:n päivittäistä annosta. Näiden potilaiden kohdalla suositellaan kuitenkin varovaisuutta. Annosta voidaan pienentää, jos potilas ei siedä sitä. Jos annos on siedetty, sitä voidaan suurentaa, ellei teho ole riittävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Antotapa

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

Jos potilas (lapsi) ei pysty nielaisemaan kapselia kokonaisena, voidaan sen sisältö sekoittaa lasilliseen vettä tai omenamehua. Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, eikä mahdollista riskiä sikiölle tunneta. Siksi hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka avaavat kapselin, tulee neuvoa käsittelemään kapselin sisältöä varoen ja välttämään aineen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin (ks. kohta 4.6). Kädet tulee pestä välittömästi avoimien kapseleiden käsittelemisen jälkeen.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

Hypotyreoosi

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

Maksatoksisuus

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

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

Nesteretentio

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

Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuoto

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

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

Tuumorilyysisyndrooma

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

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

Fototoksisuus

Suoraa auringonvaloa on vältettävä tai altistumisen on oltava mahdollisimman vähäistä, sillä imatinibihoitoon liittyy fototoksisuusriski. Potilaita on ohjattava käyttämään suojautumiskeinoja kuten suojaavaa vaatetusta ja aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF).

Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauskertomuksia Imatinib Actavis -hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Imatinib Actavis -hoitoa saavalla potilaalla havaitaan tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyviä laboratorio- tai kliinisiä löydöksiä, hoito on keskeytettävä ja tromboottisesta mikroangiopatiasta on tehtävä perusteellinen arvio, johon sisältyy ADAMTS13-aktiivisuuden ja ADAMTS13-vasta-aineiden määritys. Jos ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on samanaikaisesti alentunut, Imatinib Actavis -hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Laboratoriokokeet

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. Imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.8).

Apuaine(et)

*Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoiini, primidoni tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) saattavat vähentää merkitsevästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi Cmax-arvoa vähintään 54 % ja AUC(0-∞)-arvoa vähintään 74 % vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibihoitoa pahanlaatuisten glioomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiinin tai muiden voimakkaiden CYP3A4-indusoijien kanssa tulee välttää.

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

Imatinibi suurentaa simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) keskimääräisen Cmax-arvon kaksinkertaiseksi ja keskimääräisen AUC-arvon 3,5-kertaiseksi, mikä osoittaa imatinibin estävän CYP3A4:ää. Siksi suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä imatinibia samanaikaisesti kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP3A4-substraattien (esim. syklosporiini, pimotsidi, takrolimuusi, sirolimuusi, ergotamiini, diergotamiini, fentanyyli, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli ja kinidiini) kanssa. Imatinibi saattaa suurentaa muiden CYP3A4:n metaboloimien lääkkeiden plasmapitoisuuksia (esim. triatsolibentsodiatsepiinien, dihydropyridiinin / kalsiumkanavan salpaajien, tiettyjen HMG-CoA-reduktaasin estäjien, eli statiinien; jne.).

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

*In vitro* imatinibi estää sytokromi P450:n CYP2D6-isoentsyymin toimintaa pitoisuuksina, jotka ovat samanlaisia kuin CYP3A4:n toimintaan vaikuttavat pitoisuudet. Imatinibi annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa esti CYP2D6-välitteisen metoprololin metaboliaa, metoprololin Cmax- ja AUC-arvo kohosivat noin 23 % (90 % luottamusväli [1.161.30]). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun imatinibia annetaan samanaikaisesti CYP2D6-substraattien kanssa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava imatinibin ja kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP2D6-substraattien, kuten metoprololin yhteydessä. Metoprololia saavien potilaiden seurantaa tulee harkita.

*In vitro* imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5 μmol/l. Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg:n imatinibi- ja 1 000 mg:n parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

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

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

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

**4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 päivän ajan Imatinib Actavis ‑hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoa. Tutkittaessa kahta imettävää naista paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voivat jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhde, jota tutkittiin yhdellä potilaalla, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, mikä viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibialtistuksen vaikutukset imeväiseen ovat kuitenkin tuntemattomia, naisten ei tule imettää hoidon aikana eikä vähintään 15 päivään Imatinib Actavis ‑hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, vaikka vaikutuksia reproduktiivisiin parametreihin havaittiin (ks. kohta 5.3). Imatinibilääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Jos potilas on huolissaan imatinibihoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteensä, hänen tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

**4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet perustuvat tärkeimpiin rekisteröintitutkimuksiin.

**Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektiot** | |
| *Melko harvinaiset* | Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume1, sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis |
| *Harvinaiset* | Sieni-infektio |
| *tuntematon* | Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen\* |
| **Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)** | |
| *Harvinaiset* | Tuumorilyysisyndrooma |
| *Tuntematon* | Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi\* |
| **Immuunijärjestelmä** | |
| **Veri- ja imukudos** | |
| *Tuntematon* | Anafylaktinen sokki\* |
| *Hyvin yleiset* | Neutropenia, trombosytopenia, anemia |
| *Yleiset* | Pansytopenia, kuumeinen neutropenia |
| *Melko harvinaiset* | Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia |
| *Harvinaiset* | Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia |
| **Aineenvaihdunta ja ravitsemus** | |
| *Yleiset* | Anoreksia |
| *Melko harvinaiset* | Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia |
| *Harvinaiset* | Hyperkalemia, hypomagnesemia |
| **Psyykkiset häiriöt** | |
| *Yleiset* | Unettomuus |
| *Melko harvinaiset* | Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus |
| *Harvinaiset* | Sekavuustila |
| **Hermosto** | |
| *Hyvin yleiset* | Päänsärky2 |
| *Yleiset* | Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto |
| *Melko harvinaiset* | Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto |
| *Harvinaiset* | Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus |
| *Tuntematon* | Aivoturvotus\* |
| **Silmät** | |
| *Yleiset* | Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen |
| *Melko harvinaiset* | Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus |
| *Harvinaiset* | Kaihi, glaukooma, papillan turvotus |
| *Tuntematon* | Lasiaisen verenvuoto\* |
| **Kuulo- ja tasapainoelin** | |
| *Melko harvinaiset* | Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen |
| **Sydän** | |
| *Melko harvinaiset* | Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta3, keuhkoedeema |
| *Harvinaiset* | Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio |
| *Tuntematon* | Perikardiitti\*, sydäntamponaatio\* |
| **Verisuonisto4** | |
| *Yleiset* | Punastuminen, verenvuoto |
| *Melko harvinaiset* | Hypertensio, hematoomat, subduraalihematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö |
| *Tuntematon* | Tromboosi/embolia\* |
| **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina** | |
| *Yleiset* | Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä |
| *Melko harvinaiset* | Pleuraeffuusio5, nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus |
| *Harvinaiset* | Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto |
| *Tuntematon* | Akuutti hengitysvajaus11\*, interstitielli keuhkosairaus\* |
| **Ruoansulatuselimistö** | |
| *Hyvin yleiset* | Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu6 |
| *Yleiset* | Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti |
| *Melko harvinaiset* | Suutulehdus, suun haavaumat, ruuansulatuskanavan verenvuoto7, röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus |
| *Harvinaiset* | Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus |
| *Tuntematon* | Ileus/suolentukkeuma\*, ruoansulatuskanavan perforaatio\*, divertikuliitti\*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)\* |
| **Maksa ja sappi** | |
| *Yleiset* | Kohonneet maksaentsyymiarvot |
| *Melko harvinaiset* | Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus |
| *Harvinaiset* | Maksan vajaatoiminta8, maksanekroosi |
| **Iho ja ihonalainen kudos** | |
| *Hyvin yleiset* | Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma |
| *Yleiset* | Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot |
| *Melko harvinaiset* | Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset |
| *Harvinaiset* | Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioedeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP) |
| *Tuntematon* | Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä\*, likenoidinen keratoosi\*, punajäkälä\*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi\*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)\*, pseudoporfyria\* |
| **Luusto, lihakset ja sidekudos** | |
| *Hyvin yleiset* | Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu9, nivelkipu, luukipu10) |
| *Yleiset* | Nivelten turvotus |
| *Melko harvinaiset* | Nivelten ja lihasten jäykkyys |
| *Harvinaiset* | Lihasheikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia |
| *Tuntematon* | Avaskulaarinen nekroosi / lonkkanekroosi\*, kasvun hidastuminen lapsilla\* |
| **Munuaiset ja virtsatiet** | |
| *Melko harvinaiset* | Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys |
| *Tuntematon* | Krooninen munuaisten vajaatoiminta |
| **Sukupuolielimet ja rinnat** | |
| *Melko harvinaiset* | Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus |
| *Harvinaiset* | Hemorraaginen keltarauhanen / munasarjakysta |
| **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat** | |
| *Hyvin yleiset* | Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys |
| *Yleiset* | Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys |
| *Melko harvinaiset* | Rintakipu, huonovointisuus |
| **Tutkimukset** | |
| *Hyvin yleiset* | Painon nousu |
| *Yleiset* | Painon lasku |
| *Melko harvinaiset* | Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot |
| *Harvinaiset* | Kohonneet veren amylaasiarvot |

\* Tämäntyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä imatinibin markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploratiivisissa tutkimuksissa toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibialtistuksen kanssa ei välttämättä pystytä arvioimaan luotettavasti.

1 Keuhkokuumetta ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.

2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.

3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.

4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaumat, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.

5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.

6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.

8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.

9 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen.

10 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.

11 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektioita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.

*Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet:*

*Hematologia*

KML-potilailla sytopeniat, etenkin neutropenia ja trombosytopenia, ovat olleet yhdenmukainen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja tiedot viittaavat siihen, että esiintymistiheys on suurempi suuria ≥ 750 mg:n annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös taudin vaiheesta. Kolmannen ja neljännen asteen neutropenioiden (ANC < 1,0 x 109/l) ja trombosytopenioiden (trombosyyttiarvo < 50 x 109/l) esiintymistiheys oli 4 - 6 kertaa suurempi blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa olevilla potilailla (neutropenia 59 - 64 % ja trombosytopenia 44 - 63 %) verrattuna kroonisen myelooisen leukemian kroonisessa vaiheessa oleviin potilaisiin, joiden sairaus oli vasta diagnosoitu (neutropenia 16,7 % ja trombosytopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidussa kroonisen myelooisen leukemian kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa (ANC < 0,5 x 109/l) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo < 10 x 109/l) < 1 %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2 - 3 viikkoa ja trombosytopeniajaksojen yleensä 3 - 4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä hoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen sytopeniat, kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

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

*Biokemia*

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

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

Aikuiset

1 200 - 1 600 mg (kestäen vaihtelevasti 1 - 10 päivää): Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäykset, trombosytopenia, pansytopenia, vatsakipu, päänsärky, heikentynyt ruokahalu.

1 800 - 3 200 mg (jopa 3 200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniini-fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6 400 mg (kerta-annoksena): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta, joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta ja kasvojen turvotusta ja jolla havaittiin alentunut neutrofiililuku ja kohonneet transaminaasiluvut.

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

Pediatriset potilaat

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Imatinibi on myös verihiutalekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, ja se estää PDGF-välitteisiä solutapahtumia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrokinaasien konstutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n/MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

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

Yksi suuri avoin, kansainvälinen, kontrolloimaton II vaiheen tutkimus tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisi vaiheessa. Lisäksi pieni määrä lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa (potilaita joilla KLM tar Ph+ akuutti leukemia) ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

Kliinisessä tutkimuksessa 38 % potilaista oli ≥ 60-vuotiaita ja  12 % ≥ 70-vuotiaita.

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

Ensisijainen tehomuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimestä ja verestä siten ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen . Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista) (Taulukko 2). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %, p=0,0220). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

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

**Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien kroonista myelooista leukemiaa aikuisilla**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Tutkimus 0102  38 kuukauden tiedot  Myelooinen blasti-  kriisi  (n=260) |
|  | % potilaista (95 %:n luottamusväli) |
| Hematologinen vaste1  Täydellinen hematologinen vaste (CHR)  Ei näyttöä leukemiasta (NEL)  Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC) | 31 % (25,2 - 36,8)  8 %  5 %  18 % |
| Huomattava sytogeneettinen vaste2  Täydellinen  (Varmistettu3) [95 %:n luottamusväli]  Osittainen | 15 % (11,2 - 20,4)  7 %  (2 %) [0,6 - 4,4]  8 % |
| **1 Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan** ≥ **4 viikon jälkeen):**  Täydellinen hematologinen vaste (CHR): Tutkimuksessa 0102 [ANC ≥ 1,5 x 109/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 109/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta].  Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisesssa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l .  Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiilejä < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa.  **2 Sytogeneettisen vasteen kriteerit:**  Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja),  osittainen (1 - 35 %).  3 Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella  aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta. | |

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset imatinibin käytöstä Philadelphia-kromosomi (bcr-abl translokaatio)-positiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

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

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

**Taulukko 3 Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tutkimus ADE10** | |
| Esivaihe | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  CP 200 mg/m2 laskimoon, päivät 3, 4, 5;  MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| Remission induktio | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 6-7, 13-16;  VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14;  IDA 8 mg/m2laskimoon (0.5 h), päivät 7, 8, 14, 15;  CP 500 mg/m2laskimoon (1 h), päivä 1;  Ara- C 60 mg/m2laskimoon, päivät 22-25, 29-32 |
| Konsolidaatiohoidot I, III, V | MTX 500 mg/m2laskimoon (24 h), päivät 1, 15;  6-MP 25 mg/m2suun kautta, päivät 1-20 |
| Konsolidaatiohoidot II, IV | Ara-C 75 mg/m2i.v. (1 h), days 1-5; VM26 60 mg/m2i.v. (1 h), päivät 1-5 |
| **Tutkimus AAU02** | |
| Induktiohoito (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2laskimoon, päivät 1-3, 15-16;  VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22;  CP 750 mg/m2laskimoon, päivät 1, 8;  prednisoni 60 mg/m2suun kautta, päivät 1-7, 15-21;  IDA 9 mg/m2suun kautta, päivät 1-28;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22;  Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22;  metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidaatiohoito (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1,000 mg/m2/12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4;  mitoksantroni 10 mg/m2laskimoon päivät 3-5;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1;  metyylprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| **Tutkimus ADE04** | |
| Esivaihe | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  CP 200 mg/m2laskimoon, päivät 3-5;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| Induktiohoito I | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20;  daunorubisiini 45 mg/m2laskimoon, päivät 6-7, 13-14 |
| Induktiohoito II | CP 1 g/m2laskimoon (1 h), päivät 26, 46;  Ara-C 75 mg/m2laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45;  6-MP 60 mg/m2suun kautta, päivät 26-46 |
| Konsolidaatiohoito | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  vindesiini 3 mg/m2laskimoon, päivä 1;  MTX 1,5 g/m2laskimoon (24 h), päivä 1;  etoposidi 250 mg/m2laskimoon (1 h) päivät 4-5;  Ara- C 2x 2 g/m2laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5 |
| **Tutkimus AJP01** | |
| Induktiohoito | CP 1.2 g/m2laskimoon (3 h), päivä 1;  daunorubisiini 60 mg/m2laskimoon (1 h), päivät 1-3;  vinkristiini 1,3 mg/m2laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21;  prednisoloni 60 mg/m2/vrk suun kautta |
| Konsolidaatiohoito | Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m2laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m2laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa |
| Ylläpitohoito | VCR 1,3 g/m2laskimoon, päivä 1;  prednisoloni 60 mg/m2suun kautta, päivät 1-5 |
| **Tutkimus AUS01** | |
| Induktio- ja konsolidaatiohoito | Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m2laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3;  vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11;  doksorubisiini 50 mg/m2laskimoon (24 h), päivä 4;  DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/m2 laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m2 laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa) |
| Ylläpitohoito | VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan;  prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan |
| Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprofylaksia varten. | |
| Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini | |

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

**Taulukko 4** **Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa**

|  |  |
| --- | --- |
| Konsolidaatiojakso 1  (3 viikkoa) | Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1–5  Ifosfamidi (1,8 g/m2/vrk, laskimoon): päivät 1–5  MESNA (360 mg/m2/annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15 |
| Konsolidaatiojakso 2  (3 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1  Sytarabiini (3 g/m2/annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen |
| Uudelleeninduktio­jakso 1  (3 viikkoa) | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15  Daunorubisiini (45 mg/m2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2  Syklofosfamidi (250 mg/m2/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m2, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21 |
| Tehostusjakso 1  (9 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Syklofosfamidi (300 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  MESNA (150 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Sytarabiini (3 g/m2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m2, lihakseen): päivä 44 |
| Uudelleeninduktio­jakso 2  (3 viikkoa) | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15  Daunorubisiini (45 mg/m2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2  Syklofosfamidi (250 mg/m2/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m2, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21 |
| Tehostusjakso 2  (9 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Syklofosfamidi (300 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  MESNA (150 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Sytarabiini (3 g/m2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m2, lihakseen): päivä 44 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojaksot 1–4 | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29  Vinkristiini (1,5 mg/m2, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 8–28  Metotreksaatti (20 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22  Etoposidi (100 mg/m2, laskimoon): päivät 29–33  Syklofosfamidi (300 mg/m2, laskimoon): päivät 29–33  MESNA laskimoon, päivät 29–33  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojakso 5 | Pään sädehoito (vain jakso 5)  12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2  18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3  Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.)  Metotreksaatti (20 mg/m2/viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojaksot 6–12 | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–56  Metotreksaatti (20 mg/m2/viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tutkimukset dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP) hoidossa

Vaiheen II avoimeen kliiniseen monikeskustutkimukseen (tutkimus B2225) osallistui 12 potilasta, joilla oli dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ja jotka saivat imatinibia annoksella 800 mg/vrk. DFSP-potilaiden ikä oli 23-75 vuotta; sairaus oli metastaattinen ja uusiutunut paikallisesti alkuvaiheen resektioleikkauksen jälkeen, eikä soveltunut uuteen resektioleikkaukseen tutkimukseenottoajankohtana. Hoidon vaikutusta arvioitiin ensisijaisesti objektiivisten vasteprosenttien perusteella. Yhdeksällä tutkimukseen otetuista 12 potilaasta saavutettiin vaste (1 täydellinen ja 8 osittaista vastetta). Kolme osittaisen vasteen saavuttanutta potilasta parantui myöhemmin kokonaan leikkauksella. B2225-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli 6,2 kk ja pisin hoitoaika 24,3 kk. Viidessä julkaistussa tapauskertomuksessaselostuksessa on kuvattu kuusi muuta imatinibihoitoa saanutta DFSP-potilaasta, joiden ikävaihtelu oli 18 kuukaudesta 49 vuoteen. Kirjallisuudessa mainitut aikuispotilaat saivat joko 400 mg (4 potilasta) tai 800 mg (1 potilas) imatinibia päivässä. Viidellä (5) potilaalla saavutettiin vaste (3 täydellistä ja 2 osittaista vastetta). Julkaistussa kirjallisuudessa hoidon keston mediaani vaihteli 4 viikosta yli 20 kuukauteen. Lähes kaikilla potilailla, joilla saavutettiin vaste imatinibihoitoon, oli translokaatio t(17:22)[(q22:q13)] tai sen geenituotetta.

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

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imatinibin farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kliinisesti merkittävällä konsentraatiolla imatinibi sitoutui plasman proteiineihin 95 %:sesti *in vitro*  -tutkimuksen perusteella, lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

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

*In vitro*  -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450-entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkkeitä (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini (IC50 50 μmol/l) ja flukonatsoli (IC50 118 μmol/l) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

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

Eliminaatio

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

Plasmafarmakokinetiikka

Suun kautta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun imatinibin puoliintumisaika (t½ ) oli noin 18 h, minkä perusteella kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu on riittävä. Suun kautta annetun imatinibin AUC-keskiarvo suureni lineaarisesti ja suhteessa annokseen suurennettaessa annoksia alueella 25 - 1 000 mg. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvassa annostelussa, ja kumuloituminen oli 1,5 - 2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun annos otettiin kerran vuorokaudessa.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla

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

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

Elintoimintojen heikkeneminen

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

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

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

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

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisen annostelun vaikutuksia pre- ja postnataalikehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. tai 15. päivänä 45 mg/kg/vrk annosta saaneiden ryhmässä. Samalla annoksella kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0 - 4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Käytettäessä samaa annosta ensimmäisen polven (F1) jälkeläisten keskimääräinen ruumiinpaino oli alentunut syntymästä lopettamiseen saakka. Preputiaalisen separaation vaatimukset saavuttavien poikueiden määrä oli hieman alentunut. Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven (F1) fertiliteettiin, kun taas annoksella 45 mg/kg/vrk havaittiin resorptioiden määrän kasvua ja elinkykyisten sikiöiden määrän laskua. Ei havaittavia vaikutuksia aiheuttava annos (NOEL) sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven (F1) jälkeläisillä oli 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen maksimiannoksesta, 800 mg).

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

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

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

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

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistölle.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

*Kapselin sisältö*

Selluloosa, mikrokiteinen

Kopovidoni

Krospovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi

Kolloidinen vedetön piioksidi

*Kapselikuori*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

*Painomuste*

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniakkiliuos

Kaliumhydroksidi

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

*Kapselin sisältö*

Selluloosa, mikrokiteinen

Kopovidoni

Krospovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi

Kolloidinen vedetön piioksidi

*Kapselikuori*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

*Painomuste*

Shellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniakkiliuos

Kaliumhydroksidi

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

*Kapselin sisältö*

Selluloosa, mikrokiteinen

Kopovidoni

Krospovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi

Kolloidinen vedetön piioksidi

*Kapselikuori*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Musta rautaoksidi (E172)

*Painomuste*

Shellakkakiille 45%

Musta rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Ammoniumhydroksidi 28%

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

2 vuotta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

Al/PVC/Aclar-läpipainopakkaus. Yksi läpipainoliuska sisältää 10 kapselia.

Pakkaus sisältää joko 30 tai 90 kapselia.

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

Al/PVC/Aclar-läpipainopakkaus. Yksi läpipainoliuska sisältää joko 8 tai 10 kapselia.

Pakkaus sisältää 24, 48, 60, 96, 120 tai 180 kapselia.

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

Al/PVC/PVDC-läpipainopakkaus. Yksi läpipainoliuska sisältää 10 kapselia.

Pakkaus sisältää joko 10, 30, 60 tai 90 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Avattujen kapselien käsittely hedelmällisessä iässä olevien naisten kohdalla

Koska eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta, eikä mahdollista riskiä ihmissikiöiden kohdalla tunneta, hedelmällisessä iässä olevia naisia, jotka avaavat kapseleita, on neuvottava käsittelemään sisältöä varoen ja välttämään aineen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin (ks. kohta 4.6). Kädet on pestävä välittömästi avattujen kapseleiden käsittelyn jälkeen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

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 kovat kapselit

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. huhtikuuta 2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

**2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

*Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:*

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 0,19 mg lesitiiniä (soija) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

*Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:*

Jokainen kalvopäällystetty tabletti sisältää 0,75 mg lesitiiniä (soija) (E322)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

**3. LÄÄKEMUOTO**

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pyöreä, halkaisijaltaan 9,2 mm:n kaksoiskupera tummankeltainen/rusehtava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu valmistajan logo ja toisella puolella on jakouurre ja merkintä "36".

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Soikea, kooltaan 18,6 x 6,6 mm:n kaksoiskupera tummankeltainen/rusehtava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu valmistajan logo ja toisella puolella on jakouurre ja merkintä "37".

Jakouurretta ei ole tarkoitettu tabletin murtamiseen.

**4. KLIINISET TIEDOT**

**4.1 Käyttöaiheet**

Imatinib Actavis on tarkoitettu

- Philadelphia-kromosomi (bcr-abl) -positiivisen (Ph+) kroonisen myelooisen leukemian (KML) hoitoon pediatrisille potilaille, joiden sairaus on vasta diagnosoitu mutta joille luuytimensiirtoa ei katsota ensisijaiseksi hoitomuodoksi.

- Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon pediatrisille potilaille alfa-interferonihoidon epäonnistuttua kroonisessa vaiheessa tai taudin ollessa blastikriisivaiheessa tai akseleraatiovaiheessa.

- Philadelphia-kromosomipositiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoitoon aikuispotilaille taudin ollessa blastikriisivaiheessa.

- kemoterapian osana aikuis- ja lapsipotilaille, joilla on vasta diagnosoitu Philadelphia-kromosomipositiivinen akuutti lymfaattinen leukemia (Ph+ ALL).

- monoterapiana aikuispotilaille, joilla on uusiutunut tai vaikeahoitoinen Ph+ ALL.

- aikuispotilaille, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä tai myeloproliferatiivinen sairaus (MDS/MPD), johon liittyy verihiutalekasvutekijäreseptorigeenien (PDGFR) uudelleenjärjestäytymistä.

- aikuispotilaille, joilla on pitkälle edennyt hypereosinofiilinen oireyhtymä (HES) ja/tai krooninen eosinofiilinen leukemia (CEL), johon liittyy FIP1L1-PDGFRα:n uudelleenjärjestäytymistä.

Imatinibin vaikutusta luuytimensiirron lopputulokseen ei ole selvitetty.

Imatinib Actavis on tarkoitettu

- aikuisten dermatofibrosarcoma protuberans- (DFSP-) potilaiden hoitoon, kun kasvainta ei voida leikata ja aikuisille potilaille, joilla on uusiutunut ja/tai metastasoitunut DFSP, jota ei voi leikata.

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

**4.2 Annostus ja antotapa**

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

Annostus

*Annostus aikuisille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)*

Blastikriisissä oleville aikuispotilaille suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Blastikriisissä veressä tai luuytimessä on ≥ 30 % blasteja tai potilaalla on luuytimen ulkopuolinen sairaus pois lukien hepatosplenomegalia.

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

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

*Annostus lapsipotilaille kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)*

Annoksen määrittämisen lapsille tulee perustua kehon pinta-alaan (mg/m2). Kroonisen vaiheen KML:aa ja pitkälle edennyttä KML:aa sairastaville lapsille suositellaan annosta 340 mg/m2 vuorokaudessa (kokonaisannos ei saa olla yli 800 mg). Lääke voidaan antaa kerran vuorokaudessa tai vaihtoehtoisesti vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan – yksi annos aamulla ja yksi illalla. Tämänhetkinen annossuositus perustuu kokemukseen pienellä joukolla lapsipotilaita (ks. kohdat 5.1 ja 5.2). Alle 2-vuotiaiden lasten hoidosta ei ole kokemusta.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on Ph+ ALL, suositeltu imatinibiannos on 600 mg/vrk. Hoidon kaikkien vaiheiden tulee tapahtua kyseisen sairauden hoitoon perehtyneiden hematologian asiantuntijoiden valvonnassa.

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

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

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

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

*Annostus myelodysplastisessa oireyhtymässä tai myeloproliferatiivisissa sairauksissa (MDS/MPD)*

Aikuispotilaille, joilla on MDS/MPD, suositeltu imatinibiannos on 400 mg/vrk.

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

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

Aikuispotilaille, joilla on HES/CEL, suositeltu imatinibiannos on 100 mg/vrk.

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

Hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin potilas hyötyy siitä.

*Annostus dermatofibrosarcoma protuberansissa (DFSP)*

Aikuispotilaille, joilla on DFSP, suositeltu imatinibiannos on 800 mg/vrk.

*Annoksen muuttaminen haittavaikutusten vuoksi*

*Muut kuin hematologiset haittavaikutukset*

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

Mikäli bilirubiini nousee > 3 x yli viitearvon normaalin ylärajan tai mikäli maksan transaminaasit nousevat > 5 x yli viitearvon normaalin ylärajan, imatinibihoito tulisi keskeyttää, kunnes bilirubiinitaso on laskenut < 1,5 x yli viitearvon ylärajan ja transaminaasitasot laskeneet < 2,5 x yli viitearvon ylärajan. Imatinibihoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa alennetuilla vuorokausiannoksilla. Aikuisilla annosta tulee pienentää 400 mg:sta 300 mg:aan tai 600 mg:sta 400 mg:aan tai 800 mg:sta 600 mg:aan vuorokaudessa, ja lapsilla 340 mg:sta 260 mg:aan/m2 vuorokaudessa.

*Hematologiset haittavaikutukset*

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

Annoksen muuttaminen neutropenian ja trombosytopenian vuoksi:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (aloitusannos 100 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta). |
| MDS/MPD (aloitusannos 400 mg)  HES/CEL (annos 400 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 300 mg annoksella. |
| Lasten kroonisen myelooisen leukemian krooninen vaihe ja Ph+ ALL (annos 340 mg/m2) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Hoito aloitetaan uudelleen imatinibivalmisteen aikaisemmalla annoksella (jota käytettiin ennen vakavaa haittavaikutusta).  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 260 mg/m2 annoksella. |
| Kroonisen myelooisen leukemian blastikriisi (aloitusannos 600 mg) | aANC < 0,5 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 109/l | 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).  2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 400 mg:aan.  3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 300 mg:aan.  4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 300 mg:n annoksella. |
| Lasten kroonisen myelooisen leukemian akseleraatiovaihe ja blastikriisi (aloitusannos 340 mg/m2) | aANC < 0,5 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 10 x 109/l | 1. Tarkistetaan, liittyykö sytopenia leukemiaan (luuydinaspiraatti tai biopsia).  2. Jos sytopenia ei liity leukemiaan, imatinibiannos pienennetään 260 mg:aan/m2.  3. Jos sytopenia jatkuu 2 viikon ajan, annos pienennetään vielä 200 mg:aan/m2.  4. Jos sytopenia jatkuu 4 viikon ajan eikä vieläkään liity leukemiaan, imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l, ja sen jälkeen hoito aloitetaan uudelleen 200 mg:n/m2 annoksella. |
| Dermatofibrosarcoma protuberans (annos 800 mg) | ANC < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo < 50 x 109/l | 1. Imatinibihoito lopetetaan, kunnes ANC on ≥ 1,5 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 75 x 109/l.  2. Imatinibihoito aloitetaan uudelleen annoksella 600 mg.  3. Jos ANC palaa tasolle < 1,0 x 109/l ja/tai trombosyyttiarvo tasolle < 50 x 109/l, toistetaan vaihe 1 ja aloitetaan imatinibihoito uudelleen pienennetyllä 400 mg annoksella. |
| ANC = neutrofiilien absoluuttinen määrä  a joka ilmenee vähintään 1 kuukauden kestäneen hoidon jälkeen | | |

Erityisryhmät

*Käyttö pediatrisille potilaille:* Tietoja käytöstä KML:aa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ja alle 1-vuotiaille Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille ei ole (ks. kohta 5.1). Lapsista, joilla on myelodysplastinen oireyhtymä/myeloproliferatiivinen tauti, dermatofibrosarcoma protuberans ja hypereosinofiilinen oireyhtymä/krooninen eosinofiilinen leukemia, on hyvin rajallisesti kokemusta.

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

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

Maksan vajaatoiminnan luokittelu:

|  |  |
| --- | --- |
| Maksan vajaatoiminta | Maksan toimintakokeen arvot |
| Lievä | Kokonaisbilirubiini: = 1,5 ULN  AST: >ULN (voi olla normaali tai <ULN, jos kokonaisbilirubiini on >ULN) |
| Kohtalainen | Kokonaisbilirubiini: >1,5 - 3,0 ULN‑  AST: mikä tahansa |
| Vaikea-asteinen | Kokonaisbilirubiini: >3 - 10 ULN‑  AST: mikä tahansa |

ULN = normaaliarvon yläraja laitoksessa

AST = asparaattiaminotransferaasi

*Munuaisten vajaatoiminta:* Potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta tai dialyysipotilaiden on käytettävä aloitusannoksena pienintä suositeltua 400 mg:n päivittäistä annosta. Näiden potilaiden kohdalla suositellaan kuitenkin varovaisuutta. Annosta voidaan pienentää, jos potilas ei siedä sitä. Jos annos on siedetty, sitä voidaan suurentaa, ellei teho ole riittävä (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Antotapa

Annoskokoihin 400 mg tai enemmän (ks. annossuositukset edellä), on saatavilla 400 mg:n tabletti (jota ei voi jakaa).

Muita kuin 400 mg:n ja 800 mg:n annoksia varten (katso annostussuositus alla) on saatavana jakouurteellinen 100 mg:n tabletti.

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

Jos potilaat eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, ne voidaan liuottaa lasilliseen vettä tai omenamehua. Vaadittava määrä tabletteja on sekoitettava sopivaan nestemäärään (noin 50 ml 100 mg:n tabletille, ja 200 ml 400 mg:n tabletille) ja sekoitettava lusikalla. Seos on annettava välittömästi, kun tabletit ovat kokonaan liuenneet.

**4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys soijalle tai maapähkinöille.

**4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

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

Hypotyreoosi

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

Maksatoksisuus

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

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

Nesteretentio

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

Potilaat, joilla on sydänsairaus

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

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

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

Ruuansulatuskanavan verenvuoto

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

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

Tuumorilyysisyndrooma

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

Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen

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

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

Fototoksisuus

Suoraa auringonvaloa on vältettävä tai altistumisen on oltava mahdollisimman vähäistä, sillä imatinibihoitoon liittyy fototoksisuusriski. Potilaita on ohjattava käyttämään suojautumiskeinoja kuten suojaavaa vaatetusta ja aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF).

Tromboottinen mikroangiopatia

BCR-ABL-tyrosiinikinaasin estäjien käyttöön on liittynyt tromboottista mikroangiopatiaa, myös yksittäisiä tapauskertomuksia Imatinib Actavis -hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Jos Imatinib Actavis -hoitoa saavalla potilaalla havaitaan tromboottiseen mikroangiopatiaan liittyviä laboratorio- tai kliinisiä löydöksiä, hoito on keskeytettävä ja tromboottisesta mikroangiopatiasta on tehtävä perusteellinen arvio, johon sisältyy ADAMTS13-aktiivisuuden ja ADAMTS13-vasta-aineiden määritys. Jos ADAMTS13-vasta-aineet ovat koholla ja ADAMTS13-aktiivisuus on samanaikaisesti alentunut, Imatinib Actavis -hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen.

Laboratoriokokeet

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

Kasvun hidastumista on ilmoitettu imatinibia saaneilla lapsilla ja nuorilla ennen murrosikää. Pediatrisilla KML-potilailla tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa raportoitiin tilastollisesti merkitsevää (mutta kliiniseltä merkitykseltään epävarmaa) pituuden keskiarvon keskihajontapisteiden laskua 12 ja 24 kuukauden hoidon jälkeen kahdessa pienessä alaryhmässä murrosiän vaiheesta ja sukupuolesta riippumatta. Imatinibihoitoa saavien lasten kasvun tarkkaa seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.8).

Apuaineet

*Lesitiini (soija)*

Lääkevalmiste sisältää lesitiiniä (soijaa). Maapähkinöille tai soijalle allergiset potilaat eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

*Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

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

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

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

CYP3A4:n toimintaa indusoivat aineet (esim. deksametasoni, fenytoiini, karbamatsepiini, rifampisiini, fenobarbitaali, fosfenytoiini, primidoni tai mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) saattavat vähentää merkitsevästi imatinibialtistusta, mahdollisesti lisäten hoidon epäonnistumisen riskiä. Esihoito useilla rifampisiiniannoksilla (600 mg), joita seurasi 400 mg:n kerta-annos imatinibia, pienensi Cmax-arvoa vähintään 54 % ja AUC(0-∞)-arvoa vähintään 74 % vastaaviin ilman rifampisiinihoitoa saatuihin arvoihin verrattuna. Samanlaisia tuloksia saatiin myös potilailla, jotka saivat imatinibihoitoa pahanlaatuisten glioomien hoitoon ja käyttivät samanaikaisesti entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä kuten karbamatsepiinia, okskarbatsepiinia ja fenytoiinia. Imatinibin AUC-arvo plasmassa pieneni 73 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät käyttäneet entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä. Imatinibin yhteiskäyttöä rifampisiinin tai muiden voimakkaiden CYP3A4-indusoijien kanssa tulee välttää.

Vaikuttavat aineet, joiden plasmapitoisuus voi muuttua imatinibin vaikutuksesta

Imatinibi suurentaa simvastatiinin (CYP3A4-substraatti) keskimääräisen Cmax-arvon kaksinkertaiseksi ja keskimääräisen AUC-arvon 3,5-kertaiseksi, mikä osoittaa imatinibin estävän CYP3A4:ää. Siksi suositellaan noudattamaan varovaisuutta käytettäessä imatinibia samanaikaisesti kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP3A4-substraattien (esim. syklosporiini, pimotsidi, takrolimuusi, sirolimuusi, ergotamiini, diergotamiini, fentanyyli, alfentaniili, terfenadiini, bortetsomibi, dosetakseli ja kinidiini) kanssa. Imatinibi saattaa suurentaa muiden CYP3A4:n metaboloimien lääkkeiden plasmapitoisuuksia (esim. triatsolibentsodiatsepiinien, dihydropyridiinin / kalsiumkanavan salpaajien, tiettyjen HMG-CoA-reduktaasin estäjien, eli statiinien; jne.).

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

*In vitro* imatinibi estää sytokromi P450:n CYP2D6-isoentsyymin toimintaa pitoisuuksina, jotka ovat samanlaisia kuin CYP3A4:n toimintaan vaikuttavat pitoisuudet. Imatinibi annoksella 400 mg kahdesti vuorokaudessa esti CYP2D6-välitteisen metoprololin metaboliaa, metoprololin Cmax- ja AUC-arvo kohosivat noin 23 % (90 % luottamusväli [1.161.30]). Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, kun imatinibia annetaan samanaikaisesti CYP2D6-substraattien kanssa. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava imatinibin ja kapean terapeuttisen leveyden omaavien CYP2D6-substraattien, kuten metoprololin yhteydessä. Metoprololia saavien potilaiden seurantaa tulee harkita.

*In vitro* imatinibi estää parasetamolin O-glukuronidaatiota Ki-arvolla 58,5 μmol/l. Tätä estoa ei ole havaittu *in vivo* 400 mg:n imatinibi- ja 1 000 mg:n parasetamoliannoksen jälkeen. Suurempia imatinibi- ja parasetamoliannoksia ei ole tutkittu.

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

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

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

**4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 päivän ajan Imatinib Actavis ‑hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskaus

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

Imetys

Imatinibin jakaantumisesta äidinmaitoon on rajallisesti tietoa. Tutkittaessa kahta imettävää naista paljastui, että sekä imatinibi että sen aktiivi metaboliitti voivat jakaantua äidinmaitoon. Maidon plasmasuhde, jota tutkittiin yhdellä potilaalla, oli imatinibille määritettynä 0,5 ja sen metaboliitille määritettynä 0,9, mikä viittaa metaboliitin suurempaan jakaantumiseen maitoon. Ottaen huomioon imatinibin ja sen metaboliitin yhdistetty pitoisuus sekä imeväisten suurin mahdollinen päivittäinen maitomäärä, kokonaisaltistuksen oletetaan olevan matala (~10 % terapeuttisesta annoksesta). Koska matala-annoksisen imatinibialtistuksen vaikutukset imeväiseen ovat kuitenkin tuntemattomia, naisten ei tule imettää hoidon aikana eikä vähintään 15 päivään Imatinib Actavis ‑hoidon lopettamisen jälkeen.

Hedelmällisyys

Prekliinisissä tutkimuksissa lääke ei vaikuttanut uros- tai naarasrottien hedelmällisyyteen, vaikka vaikutuksia reproduktiivisiin parametreihin havaittiin (ks. kohta 5.3). Imatinibilääkitystä saavilla potilailla ei ole suoritettu tutkimuksia, ja tutkimuksia lääkkeen mahdollisista vaikutuksista hedelmällisyyteen ja gametogeneesiin ei ole tehty. Jos potilas on huolissaan imatinibihoidon vaikutuksesta hedelmällisyyteensä, hänen tulee keskustella asiasta lääkärin kanssa.

**4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

**4.8 Haittavaikutukset**

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

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

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

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

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

Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen esiintymistiheyden mukaan yleisimmistä alkaen.

Taulukossa 1 luetellut haittavaikutukset ja niiden esiintymistiheydet perustuvat tärkeimpiin rekisteröintitutkimuksiin.

**Taulukko 1 Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista**

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektiot** | |
| *Melko harvinaiset* | Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngiitti, keuhkokuume1, sinuiitti, selluliitti, ylähengitystieinfektiot, influenssa, virtsatieinfektiot, gastroenteriitti, sepsis |
| *Harvinaiset* | Sieni-infektio |
| *tuntematon* | Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen\* |
| **Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)** | |
| *Harvinaiset* | Tuumorilyysisyndrooma |
| *Tuntematon* | Kasvaimen verenvuoto/kasvaimen nekroosi\* |
| **Immuunijärjestelmä** | |
| *Tuntematon* | Anafylaktinen sokki\* |
| **Veri- ja imukudos** | |
| *Hyvin yleiset* | Neutropenia, trombosytopenia, anemia |
| *Yleiset* | Pansytopenia, kuumeinen neutropenia |
| *Melko harvinaiset* | Trombosytoosi, lymfopenia, luuydinsuppressio, eosinofilia, lymfadenopatia |
| *Harvinaiset* | Hemolyyttinen anemia, tromboottinen mikroangiopatia |
| **Aineenvaihdunta ja ravitsemus** | |
| *Yleiset* | Anoreksia |
| *Melko harvinaiset* | Hypokalemia, ruokahalun lisääntyminen, hypofosfatemia, ruokahalun vähentyminen, dehydraatio, kihti, hyperurikemia, hyperkalsemia, hyperglykemia, hyponatremia |
| *Harvinaiset* | Hyperkalemia, hypomagnesemia |
| **Psyykkiset häiriöt** | |
| *Yleiset* | Unettomuus |
| *Melko harvinaiset* | Masennus, sukupuolivietin heikentyminen, ahdistuneisuus |
| *Harvinaiset* | Sekavuustila |
| **Hermosto** | |
| *Hyvin yleiset* | Päänsärky2 |
| *Yleiset* | Huimaus, tuntohäiriöt, makuaistin häiriöt, heikentynyt tunto |
| *Melko harvinaiset* | Migreeni, uneliaisuus, pyörtyminen, perifeerinen neuropatia, muistihäiriöt, iskias, levottomien jalkojen oireyhtymä, vapina, aivoverenvuoto |
| *Harvinaiset* | Kohonnut aivopaine, kouristukset, näköhermotulehdus |
| *Tuntematon* | Aivoturvotus\* |
| **Silmät** | |
| *Yleiset* | Silmäluomien turvotus, lisääntynyt kyyneleritys, sidekalvon verenvuoto, sidekalvotulehdus, silmien kuivuminen, näön hämärtyminen |
| *Melko harvinaiset* | Silmien ärsytys, silmäkipu, silmäkuopan turvotus, kovakalvon verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, silmäluomitulehdus, makulaturvotus |
| *Harvinaiset* | Kaihi, glaukooma, papillan turvotus |
| *Tuntematon* | Lasiaisen verenvuoto\* |
| **Kuulo- ja tasapainoelin** | |
| *Melko harvinaiset* | Heitehuimaus, tinnitus, kuulon heikkeneminen |
| **Sydän** | |
| *Melko harvinaiset* | Sydämentykytys, takykardia, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta3, keuhkoedeema |
| *Harvinaiset* | Sydämen rytmihäiriöt, eteisvärinä, sydänpysähdys, sydäninfarkti, angina pectoris, perikardiumeffuusio |
| *Tuntematon* | Perikardiitti\*, sydäntamponaatio\* |
| **Verisuonisto4** | |
| *Yleiset* | Punastuminen (flush), verenvuoto |
| *Melko harvinaiset* | Hypertensio, hematoomat, subduraalihematooma, ääreisosien kylmyys, hypotensio, Raynaudin ilmiö |
| *Tuntematon* | Tromboosi/embolia\* |
| **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina** | |
| *Yleiset* | Hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä |
| *Melko harvinaiset* | Pleuraeffuusio5, nielun ja kurkunpään kipu, nielutulehdus |
| *Harvinaiset* | Pleurakipu, keuhkofibroosi, keuhkohypertensio, keuhkoverenvuoto |
| *Tuntematon* | Akuutti hengitysvajaus11\*, interstitielli keuhkosairaus\* |
| **Ruoansulatuselimistö** | |
| *Hyvin yleiset* | Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu6 |
| *Yleiset* | Ilmavaivat, vatsan pullotus, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus, suun kuivuminen, gastriitti |
| *Melko harvinaiset* | Suutulehdus, suun haavaumat, ruuansulatuskanavan verenvuoto7, röyhtäily, veriripuli, ruokatorvitulehdus, askites, mahahaava, verioksennukset, huulitulehdus, nielemishäiriö, haimatulehdus |
| *Harvinaiset* | Koliitti, ileus, tulehduksellinen suolistosairaus |
| *Tuntematon* | Ileus/suolentukkeuma\*, ruoansulatuskanavan perforaatio\*, divertikuliitti\*, mahalaukun antraalinen vaskulaarinen ektasia (GAVE)\* |
| **Maksa ja sappi** | |
| *Yleiset* | Kohonneet maksaentsyymiarvot |
| *Melko harvinaiset* | Hyperbilirubinemia, hepatiitti, ikterus |
| *Harvinaiset* | Maksan vajaatoiminta8, maksanekroosi |
| **Iho ja ihonalainen kudos** | |
| *Hyvin yleiset* | Turvotus silmäkuopan ympärillä, ihotulehdus/ekseema/ihottuma |
| *Yleiset* | Kutina, kasvojen turvotus, ihon kuivuminen, punoitus, hiustenlähtö, yöhikoilu, valoherkkyysreaktiot |
| *Melko harvinaiset* | Märkärakkulainen ihottuma, ruhjeet, lisääntynyt hikoilu, nokkosihottuma, mustelmat, tavallista suurempi alttius mustelmille, niukka karvaisuus, ihon hypopigmentaatio, eksfoliatiivinen dermatiitti, kynsien murtuminen, follikuliitti, petekiat, psoriaasi, purppura, ihon hyperpigmentaatio, rakkulaiset ihomuutokset |
| *Harvinaiset* | Akuutti kuumeinen neutrofiilinen dermatoosi (Sweetin oireyhtymä), kynsien värimuutokset, angioedeema, vesirakkulainen ihottuma, erythema multiforme, leukosytoklastinen vaskuliitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, akuutti yleistynyt eksanteemainen pustuloosi ihottuma (AGEP) |
| *Tuntematon* | Palmoplantaarinen erytrodysestesiaoireyhtymä\*, likenoidinen keratoosi\*, punajäkälä\*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi\*, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeemisiä oireita (DRESS)\*, pseudoporfyria\* |
| **Luusto, lihakset ja sidekudos** | |
| *Hyvin yleiset* | Lihasspasmit ja -krampit, luusto- ja lihaskipu (mm. lihaskipu, nivelkipu, luukipu)10 |
| *Yleiset* | Nivelten turvotus |
| *Melko harvinaiset* | Nivelten ja lihasten jäykkyys |
| *Harvinaiset* | Lihasheikkous, niveltulehdus, rabdomyolyysi/myopatia |
| *Tuntematon* | Avaskulaarinen nekroosi / lonkkanekroosi\*, kasvun hidastuminen lapsilla\* |
| **Munuaiset ja virtsatiet** | |
| *Melko harvinaiset* | Munuaiskipu, verivirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, tavallista suurempi virtsaamistiheys |
| *Tuntematon* | Krooninen munuaisten vajaatoiminta |
| **Sukupuolielimet ja rinnat** | |
| *Melko harvinaiset* | Gynekomastia, erektiohäiriöt, runsaat kuukautiset, kuukautisten epäsäännöllisyys, sukupuolitoimintojen häiriöt, nännien kipu, rintojen turpoaminen, kivespussin turvotus |
| *Harvinaiset* | Hemorraaginen keltarauhanen / munasarjakysta |
| **Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat** | |
| *Hyvin yleiset* | Nesteen kertyminen elimistöön ja turvotus, väsymys |
| *Yleiset* | Heikkous, kuume, yleistynyt voimakas turvotus (anasarca), vilunväreet, jäykkyys |
| *Melko harvinaiset* | Rintakipu, huonovointisuus |
| **Tutkimukset** | |
| *Hyvin yleiset* | Painon nousu |
| *Yleiset* | Painon lasku |
| *Melko harvinaiset* | Kohonneet veren kreatiniiniarvot, kohonneet veren kreatiinifosfokinaasiarvot, kohonneet veren laktaattidehydrogenaasiarvot, kohonneet veren alkalisen fosfataasin arvot |
| *Harvinaiset* | Kohonneet veren amylaasiarvot |

\* Tämäntyyppisiä reaktioita on ilmoitettu lähinnä imatinibin markkinoille tulon jälkeen. Tiedot perustuvat sekä spontaaneihin tapausraportteihin että vakaviin haittatapahtumiin, joita on todettu meneillään olevissa tutkimuksissa, laajennetun saatavuuden tutkimuksissa, kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa ja eksploratiivisissa tutkimuksissa toistaiseksi hyväksymättömillä käyttöaiheilla. Koska ilmoitetut reaktiot on todettu populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä, niiden esiintymistiheyttä ja mahdollista syy-yhteyttä imatinibialtistuksen kanssa ei välttämättä pystytä arvioimaan luotettavasti.

1 Keuhkokuumetta ilmoitettiin yleisimmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.

2 Päänsärky oli yleisintä GIST-potilailla.

3 Sydämeen kohdistuneita haittatapahtumia kuten kongestiivista sydämen vajaatoimintaa todettiin potilasvuosiin nähden yleisemmin potilailla, joilla oli akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.

4 Punastuminen oli yleisintä GIST-potilailla, kun taas verenvuodot (verenpurkaumat, verenvuoto) olivat yleisimpiä potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML.

5 Pleuraeffuusiota ilmoitettiin yleisemmin potilailla, joilla oli GIST tai akseleraatio- tai blastikriisivaiheessa oleva KML, kuin potilailla, joilla oli kroonisessa vaiheessa oleva KML.

6+7 Vatsakipua ja ruoansulatuskanavan verenvuotoa esiintyi yleisimmin GIST-potilailla.

8 Joitakin kuolemaan johtaneita maksan vajaatoimintatapauksia ja maksanekroositapauksia on ilmoitettu.

9 Imatinibin markkinoille tulon jälkeen on todettu luusto- ja lihaskipua imatinibihoidon aikana tai sen päättymisen jälkeen.

10 Luusto- ja lihaskipua ja siihen liittyviä tapahtumia todettiin yleisemmin KML-potilailla kuin GIST-potilailla.

11 Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu potilailla, joilla on ollut pitkälle edennyt tauti, vaikeita infektioita, vaikea neutropenia ja muita vakavia samanaikaisia kliinisiä tiloja.

*Laboratoriokoearvojen poikkeavuudet:*

*Hematologia*

KML-potilailla sytopeniat, etenkin neutropenia ja trombosytopenia, ovat olleet yhdenmukainen löydös kaikissa tutkimuksissa, ja tiedot viittaavat siihen, että esiintymistiheys on suurempi suuria ≥ 750 mg:n annoksia käytettäessä (I vaiheen tutkimus). Sytopenioiden esiintyminen riippui kuitenkin selvästi myös taudin vaiheesta. Kolmannen ja neljännen asteen neutropenioiden (ANC < 1,0 x 109/l) ja trombosytopenioiden (trombosyyttiarvo < 50 x 109/l) esiintymistiheys oli 4 - 6 kertaa suurempi blastikriisissä ja akseleraatiovaiheessa olevilla potilailla (neutropenia 59 - 64 % ja trombosytopenia 44 - 63 %) verrattuna kroonisen myelooisen leukemian kroonisessa vaiheessa oleviin potilaisiin, joiden sairaus oli vasta diagnosoitu (neutropenia 16,7 % ja trombosytopenia 8,9 %). Vasta diagnosoidussa kroonisen myelooisen leukemian kroonisessa vaiheessa 4. asteen neutropeniaa (ANC < 0,5 x 109/l) havaittiin 3,6 %:lla potilaista ja trombosytopeniaa (trombosyyttiarvo < 10 x 109/l) < 1 %:lla potilaista. Neutropeniajaksojen mediaanikesto oli yleensä 2 - 3 viikkoa ja trombosytopeniajaksojen yleensä 3 - 4 viikkoa. Nämä tapahtumat voidaan yleensä hoitaa joko pienentämällä imatinibiannosta tai keskeyttämällä hoito, mutta ne voivat harvoissa tapauksissa johtaa hoidon pysyvään keskeyttämiseen. KML:aa sairastavilla lapsipotilailla yleisimmin todettuja toksisia vaikutuksia olivat 3. ja 4. asteen sytopeniat, kuten neutropenia, trombosytopenia ja anemia. Niitä esiintyy yleensä ensimmäisten hoitokuukausien aikana.

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

*Biokemia*

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

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

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

*Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen*

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

**4.9 Yliannostus**

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

Aikuiset

1 200 - 1 600 mg (kestäen vaihtelevasti 1 - 10 päivää): Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ihottuma, eryteema, edeema, turvotus, heikotus, lihasnykäykset, trombosytopenia, pansytopenia, vatsakipu, päänsärky, heikentynyt ruokahalu.

1 800 - 3 200 mg (jopa 3 200 mg päivässä 6 päivän ajan): Voimattomuus, myalgia, suurentunut kreatiniini-fosfokinaasi, suurentunut bilirubiini, ruuansulatuskanavan kipu.

6 400 mg (kerta-annoksena): Yksi kirjallisuusraportti yhdestä potilaasta, joka koki pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, kuumetta ja kasvojen turvotusta ja jolla havaittiin alentunut neutrofiililuku ja kohonneet transaminaasiluvut.

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

Pediatriset potilaat

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

Yliannostustapauksissa potilasta tulee tarkkailla ja antaa asiaankuuluvaa tukihoitoa.

**5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

**5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE01

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

Imatinibi on myös verihiutalekasvutekijän (PDGF) reseptorityrosiinikinaasin, PDGF-R, ja se estää PDGF-välitteisiä solutapahtumia. PDGF:n konstitutiivisen tuotannon tai PDGF-reseptorin tai Abl-proteiinityrokinaasien konstutiivisen aktivaation (jonka syynä on niiden yhdistyminen eri proteiineihin) on arveltu osallistuvan MDS:n/MDP:n, HES:n/CEL:n ja DFSP:n patogeneesiin. Imatinibi estää viestinkulkua ja proliferaatiota soluissa, joiden PDGFR- ja Abl-kinaasitoiminta on häiriintynyt.

Kliiniset tutkimukset kroonisessa myelooisessa leukemiassa (KML)

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

Yksi suuri avoin, kansainvälinen, kontrolloimaton II vaiheen tutkimus tehtiin potilaille, jotka sairastivat kroonisen myelooisen leukemian Philadelphia-kromosomin suhteen positiivista (Ph+) blastikriisi vaiheessa. Lisäksi pieni määrä lapsia on hoidettu kahdessa I vaiheen tutkimuksessa (potilaita joilla KLM tar Ph+ akuutti leukemia) ja yhdessä II vaiheen tutkimuksessa.

Kliinisessä tutkimuksessa 38 % potilaista oli ≥ 60-vuotiaita ja  12 % ≥ 70-vuotiaita.

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

Ensisijainen tehokkuusmuuttuja oli hematologisen vasteen osuus. Hematologinen vaste ilmoitettiin joko täydellisenä hematologisena vasteena, leukemian olemassaoloa koskevan näytön puuttumisena (esim. blastien poistuminen luuytimestä ja verestä siten ettei täyttä ääreisveren toipumista kuitenkaan saavutettu kuten täydellisessä vasteessa) tai paluuna kroonisen myelooisen leukemian krooniseen vaiheeseen. Tässä tutkimuksessa hematologisen vasteen saavutti 31 % potilaista (36 % aiemmin hoitamattomista potilaista ja 22 % aiemmin hoidetuista potilaista) (Taulukko 2). Lisäksi vaste oli yleisempi 600 mg:n annosta saaneilla potilailla (33 %) kuin 400 mg:n annosta saaneilla potilailla (16 %, p=0,0220). Senhetkinen arvio potilaiden mediaanielossaolosta oli aiemmin hoitamattomien potilaiden osalta 7,7 kuukautta ja hoidettujen potilaiden osalta 4,7 kuukautta.

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

**Taulukko 2 Vasteet kliinisessä tutkimuksessa koskien kroonista myelooista leukemiaa aikuisilla**

|  |  |
| --- | --- |
|  | Tutkimus 0102  38 kuukauden tiedot  Myelooinen blasti-  kriisi  (n=260) |
|  | % potilaista (95 %:n luottamusväli) |
| Hematologinen vaste1  Täydellinen hematologinen vaste (CHR)  Ei näyttöä leukemiasta (NEL)  Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC) | 31 % (25,2 - 36,8)  8 %  5 %  18 % |
| Huomattava sytogeneettinen vaste2  Täydellinen  (Varmistettu3) [95 %:n luottamusväli]  Osittainen | 15 % (11,2 - 20,4)  7 %  (2 %) [0,6 - 4,4]  8 % |
| **1 Hematologisen vasteen kriteerit (kaikki vasteet varmistetaan** ≥ **4 viikon jälkeen):**  Täydellinen hematologinen vaste (CHR): Tutkimuksessa 0102 [ANC ≥ 1,5 x 109/l, trombosyyttiarvo ≥ 100 x 109/l, ei blasteja veressä, luuydinblasteja < 5 % eikä luuytimenulkoista sairautta].  Ei näyttöä leukemiasta (NEL): Samat kriteerit kuin täydellisessä hematologisesssa vasteessa, mutta ANC ≥ 1 x 109/l ja trombosyyttiarvo ≥ 20 x 109/l.  Paluu krooniseen vaiheeseen (RTC): luuydin- ja ääreisveriblasteja < 15 %, luuytimessä ja ääreisveressä blasteja + promyelosyyttejä < 30 %, ääreisveressä basofiilejä < 20 %, ei luuytimenulkoista sairautta lukuun ottamatta pernaa ja maksaa.  **2 Sytogeneettisen vasteen kriteerit:**  Huomattavassa vasteessa yhdistyvät sekä täydellinen että osittainen vaste: täydellinen (0 % Ph+-metafaaseja),  osittainen (1 - 35 %).  3 Täydellinen sytogeneettinen vaste, joka varmistettiin toisella luuytimen sytogeneettisellä tutkimuksella  aikaisintaan kuukauden päästä ensimmäisestä luuytimen tutkimuksesta. | |

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

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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset imatinibin käytöstä Philadelphia-kromosomi (bcr-abl translokaatio)-positiivisen kroonisen myelooisen leukemian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

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

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

**Taulukko 3 Yhdistelmähoitona imtinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito**

|  |  |
| --- | --- |
| **Tutkimus ADE10** | |
| Esivaihe | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  CP 200 mg/m2 laskimoon, päivät 3, 4, 5;  MTX 12 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| Remission induktio | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 6-7, 13-16;  VCR 1 mg laskimoon, päivät 7, 14;  IDA 8 mg/m2laskimoon (0.5 h), päivät 7, 8, 14, 15;  CP 500 mg/m2laskimoon (1 h), päivä 1;  Ara- C 60 mg/m2laskimoon, päivät 22-25, 29-32 |
| Konsolidaatiohoidot I, III, V | MTX 500 mg/m2laskimoon (24 h), päivät 1, 15;  6-MP 25 mg/m2suun kautta, päivät 1-20 |
| Konsolidaatiohoidot II, IV | Ara-C 75 mg/m2i.v. (1 h), days 1-5; VM26 60 mg/m2i.v. (1 h), päivät 1-5 |
| **Tutkimus AAU02** | |
| Induktiohoito (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2laskimoon, päivät 1-3, 15-16;  VCR 2 mg kokonaisannos laskimoon, päivät 1, 8, 15, 22;  CP 750 mg/m2laskimoon, päivät 1, 8;  prednisoni 60 mg/m2suun kautta, päivät 1-7, 15-21;  IDA 9 mg/m2suun kautta, päivät 1-28;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22;  Ara-C 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22;  metyyliprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivät 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidaatiohoito (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1,000 mg/m2/12 h laskimoon (3 h), päivät 1-4;  mitoksantroni 10 mg/m2laskimoon päivät 3-5;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1;  metyylprednisoloni 40 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| **Tutkimus ADE04** | |
| Esivaihe | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  CP 200 mg/m2laskimoon, päivät 3-5;  MTX 15 mg intratekaalisesti, päivä 1 |
| Induktiohoito I | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  VCR 2 mg laskimoon, päivät 6, 13, 20;  daunorubisiini 45 mg/m2laskimoon, päivät 6-7, 13-14 |
| Induktiohoito II | CP 1 g/m2laskimoon (1 h), päivät 26, 46;  Ara-C 75 mg/m2laskimoon (1 h), päivät 28-31, 35-38, 42-45;  6-MP 60 mg/m2suun kautta, päivät 26-46 |
| Konsolidaatiohoito | DEX 10 mg/m2suun kautta, päivät 1-5;  vindesiini 3 mg/m2laskimoon, päivä 1;  MTX 1,5 g/m2laskimoon (24 h), päivä 1;  etoposidi 250 mg/m2laskimoon (1 h) päivät 4-5;  Ara- C 2x 2 g/m2laskimoon (3 h, 12 h välein), päivä 5 |
| **Tutkimus AJP01** | |
| Induktiohoito | CP 1.2 g/m2laskimoon (3 h), päivä 1;  daunorubisiini 60 mg/m2laskimoon (1 h), päivät 1-3;  vinkristiini 1,3 mg/m2laskimoon, päivät 1, 8, 15, 21;  prednisoloni 60 mg/m2/vrk suun kautta |
| Konsolidaatiohoito | Vuorottainen syöpälääkitys: suuriannoksinen kemoterapia, jossa MTX 1 g/m2laskimoon (24 h), päivä 1, ja Ara-C 2 g/m2laskimoon (12 h välein), päivät 2-3, 4 hoitojaksoa |
| Ylläpitohoito | VCR 1,3 g/m2laskimoon, päivä 1;  prednisoloni 60 mg/m2suun kautta, päivät 1-5 |
| **Tutkimus AUS01** | |
| Induktio- ja konsolidaatiohoito | Hyper-CVAD-lääkitys: CP 300 mg/m2laskimoon (3 h, 12 h välein), päivät 1-3;  vinkristiini 2 mg laskimoon, päivät 4, 11;  doksorubisiini 50 mg/m2laskimoon (24 h), päivä 4;  DEX 40 mg/vrk päivinä 1-4 ja 11-14, vuorottain seuraavan lääkityksen kanssa: MTX 1 g/m2 laskimoon (24 h), päivä 1, Ara-C 1 g/m2 laskimoon (2 h, 12 h välein), päivät 2-3 (yhteensä 8 hoitojaksoa) |
| Ylläpitohoito | VCR 2 mg laskimoon kerran kuukaudessa 13 kk ajan;  prednisoloni 200 mg suun kautta, 5 vrk/kk 13 kk ajan |
| Kaikkiin hoitoihin kuului steroidien anto keskushermostoprofylaksia varten. | |
| Ara-C: sytosiiniarabinosidi; CP: syklofosfamidi; DEX: deksametasoni; MTX: metotreksaatti; 6-MP: 6-merkaptopuriini; VM26: teniposidi; VCR: vinkristiini; IDA: idarubisiini | |

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

**Taulukko 4** **Yhdistelmähoitona imatinibin kanssa käytetty kemoterapiahoito I2301-tutkimuksessa**

|  |  |
| --- | --- |
| Konsolidaatiojakso 1  (3 viikkoa) | Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1–5  Ifosfamidi (1,8 g/m2/vrk, laskimoon): päivät 1–5  MESNA (360 mg/m2/annos 3 h välein, 8 annosta/vrk, laskimoon): päivät 1–5  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 6–15 tai kunnes ANC (absoluuttinen neutrofiiliarvo) > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen metotreksaatti (mukautettu iän mukaan): VAIN päivä 1  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 8, 15 |
| Konsolidaatiojakso 2  (3 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivä 1  Sytarabiini (3 g/m2/annos 12 h välein x 4, laskimoon): päivät 2 ja 3  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 4–13 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen |
| Uudelleeninduktio­jakso 1  (3 viikkoa) | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15  Daunorubisiini (45 mg/m2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2  Syklofosfamidi (250 mg/m2/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m2, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21 |
| Tehostusjakso 1  (9 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Syklofosfamidi (300 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  MESNA (150 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Sytarabiini (3 g/m2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m2, lihakseen): päivä 44 |
| Uudelleeninduktio­jakso 2  (3 viikkoa) | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 8 ja 15  Daunorubisiini (45 mg/m2/vrk boluksena, laskimoon): päivät 1 ja 2  Syklofosfamidi (250 mg/m2/annos 12 h välein, 4 annosta, laskimoon): päivät 3 ja 4  PEG-asparaginaasi (2 500 ky/m2, lihakseen): päivä 4  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 5–14 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 15  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–7 ja 15–21 |
| Tehostusjakso 2  (9 viikkoa) | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivät 1 ja 15  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2, 3, 16 ja 17  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1 ja 22  Etoposidi (100 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Syklofosfamidi (300 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  MESNA (150 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 22–26  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 27–36 tai kunnes ANC > 1 500 neutropenian jälkeen  Sytarabiini (3 g/m2, 12 h välein, laskimoon): päivät 43, 44  L-asparaginaasi (6 000 ky/m2, lihakseen): päivä 44 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojaksot 1–4 | Metotreksaatti (5 g/m2 24 tunnin aikana, laskimoon): päivä 1  Foliinihappo (75 mg/m2 36 tunnin kohdalla, laskimoon; 15 mg/m2 laskimoon tai suun kautta 6 h välein, 6 annosta)iii: päivät 2 ja 3  Intratekaalinen kolmoishoito (mukautettu iän mukaan): päivät 1, 29  Vinkristiini (1,5 mg/m2, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 8–28  Metotreksaatti (20 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 8, 15, 22  Etoposidi (100 mg/m2, laskimoon): päivät 29–33  Syklofosfamidi (300 mg/m2, laskimoon): päivät 29–33  MESNA laskimoon, päivät 29–33  Granulosyyttikasvutekijä (5 µg/kg, ihon alle): päivät 34–43 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojakso 5 | Pään sädehoito (vain jakso 5)  12 Gy 8 fraktiossa kaikille potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS1 tai CNS2  18 Gy 10 fraktiossa potilaille, joiden tila toteamishetkellä CNS3  Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 11–56 (6-merkaptopuriini tauotetaan 6–10 päivän pään sädehoidon ajaksi alkaen hoitojakson 5 päivästä 1. 6-merkaptopuriini aloitetaan ensimmäisenä päivänä pään sädehoidon päättymisen jälkeen.)  Metotreksaatti (20 mg/m2/viikko, suun kautta): päivät 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Ylläpito  (8 viikon hoitojaksot)  Hoitojaksot 6–12 | Vinkristiini (1,5 mg/m2/vrk, laskimoon): päivät 1, 29  Deksametasoni (6 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–5; 29–33  6-merkaptopuriini (75 mg/m2/vrk, suun kautta): päivät 1–56  Metotreksaatti (20 mg/m2/viikko, suun kautta): päivät 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Kliiniset tutkimukset dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP) hoidossa

Vaiheen II avoimeen kliiniseen monikeskustutkimukseen (tutkimus B2225) osallistui 12 potilasta, joilla oli dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) ja jotka saivat imatinibia annoksella 800 mg/vrk. DFSP-potilaiden ikä oli 23-75 vuotta; sairaus oli metastaattinen ja uusiutunut paikallisesti alkuvaiheen resektioleikkauksen jälkeen, eikä soveltunut uuteen resektioleikkaukseen tutkimukseenottoajankohtana. Hoidon vaikutusta arvioitiin ensisijaisesti objektiivisten vasteprosenttien perusteella. Yhdeksällä tutkimukseen otetuista 12 potilaasta saavutettiin vaste (1 täydellinen ja 8 osittaista vastetta). Kolme osittaisen vasteen saavuttanutta potilasta parantui myöhemmin kokonaan leikkauksella. B2225-tutkimuksessa hoidon keston mediaani oli 6,2 kk ja pisin hoitoaika 24,3 kk. Viidessä julkaistussa tapauskertomuksessaselostuksessa on kuvattu kuusi muuta imatinibihoitoa saanutta DFSP-potilaasta, joiden ikävaihtelu oli 18 kuukaudesta 49 vuoteen. Kirjallisuudessa mainitut aikuispotilaat saivat joko 400 mg (4 potilasta) tai 800 mg (1 potilas) imatinibia päivässä. Viidellä (5) potilaalla saavutettiin vaste (3 täydellistä ja 2 osittaista vastetta). Julkaistussa kirjallisuudessa hoidon keston mediaani vaihteli 4 viikosta yli 20 kuukauteen. Lähes kaikilla potilailla, joilla saavutettiin vaste imatinibihoitoon, oli translokaatio t(17:22)[(q22:q13)] tai sen geenituotetta.

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

**5.2 Farmakokinetiikka**

Imatinibin farmakokinetiikka

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Kliinisesti merkittävällä konsentraatiolla imatinibi sitoutui plasman proteiineihin 95 %:sesti *in vitro*  -tutkimuksen perusteella, lähinnä albumiiniin ja alfa-happo-glykoproteiiniin ja vähäisessä määrin lipoproteiiniin.

Biotransformaatio

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

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

*In vitro*  -tutkimukset osoittivat, että CYP3A4 oli merkittävin ihmisen P450-entsyymi, joka katalysoi imatinibin biotransformaatiota. Joukosta mahdollisia yhtä aikaa annettavia lääkkeitä (parasetamoli, asikloviiri, allopurinoli, amfoterisiini, sytarabiini, erytromysiini, flukonatsoli, hydroksiurea, norfloksasiini, V-penisilliini) ainoastaan erytromysiini (IC50 50 μmol/l) ja flukonatsoli (IC50 118 μmol/l) estivät imatinibin metaboliaa niin, että sillä voi olla kliinistä merkitystä.

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

Eliminaatio

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

Plasmafarmakokinetiikka

Suun kautta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille annetun imatinibin puoliintumisaika (t½ ) oli noin 18 h, minkä perusteella kerran vuorokaudessa tapahtuva annostelu on riittävä. Suun kautta annetun imatinibin AUC-keskiarvo suureni lineaarisesti ja suhteessa annokseen suurennettaessa annoksia alueella 25 - 1 000 mg. Imatinibin kinetiikka ei muuttunut toistuvassa annostelussa, ja kumuloituminen oli 1,5 - 2,5-kertaista vakaassa tilassa, kun annos otettiin kerran vuorokaudessa.

Populaatiofarmakokinetiikka

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

Farmakokinetiikka pediatrisilla potilailla

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

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

Elintoimintojen heikkeneminen

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

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

**5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

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

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

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

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa selvitettiin lääkkeen oraalisen annostelun vaikutuksia pre- ja postnataalikehitykseen, havaittiin punaista emätineritettä tiineyden 14. Tai 15. Päivänä 45 mg/kg/vrk annosta saaneiden ryhmässä. Samalla annoksella kuolleena syntyneiden poikasten ja synnytyksen jälkeisinä päivinä 0 – 4 kuolleiden poikasten määrä oli suurentunut. Käytettäessä samaa annosta ensimmäisen polven (F1) jälkeläisten keskimääräinen ruumiinpaino oli alentunut syntymästä lopettamiseen saakka. Preputiaalisen separaation vaatimukset saavuttavien poikueiden määrä oli hieman alentunut. Lääke ei vaikuttanut ensimmäisen polven (F1) fertiliteettiin, kun taas annoksella 45 mg/kg/vrk havaittiin resorptioiden määrän kasvua ja elinkykyisten sikiöiden määrän laskua. Ei havaittavia vaikutuksia aiheuttava annos (NOEL) sekä naarasrotilla että ensimmäisen polven (F1) jälkeläisillä oli 15 mg/kg/vrk (noin neljäsosa ihmisen maksimiannoksesta, 800 mg).

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

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

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

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

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

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

Vaikuttava aine, imatinibi, on ympäristöriski pohjaeläimistölle.

**6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

**6.1 Apuaineet**

Tabletin ydin

Selluloosa, mikrokiteinen

Kopovidoni

Krospovidoni

Natriumstearyylifumaraatti

Hydrofobinen kolloidinen piidioksidi

Kolloidinen vedetön piioksidi

Tabletin päällys

Osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E 171)

Punainen rautaoksidi (E172)

Lesitiini (soija) (E322)

Ksantaanikumi (E415)

**6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

**6.3 Kestoaika**

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2 vuotta

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

21 kuukautta

**6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

**6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Al/PVC/Aclar-läpipainopakkaus. Yksi läpipainoliuska sisältää 10 tablettia.

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaus sisältää joko 10, 20, 30, 60, 90, 120 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pakkaus sisältää joko 10, 30, 60 tai 90 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

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 kalvopäällysteiset tabletit

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. Huhtikuuta 2013

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

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

**LIITE II**

**A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

* **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan myöntämisen ajankohtana tästä lääkevalmisteesta ei tarvitse toimittaa määräaikaisia turvallisuuskatsauksia. Myyntiluvan haltijan on kuitenkin toimitettava määräaikaiset turvallisuuskatsaukset tästä lääkevalmisteesta, jos valmiste sisältyy Euroopan unionin viitepäivämäärien luetteloon (EURD-luettelo), josta säädetään Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja joka julkaistaan Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

* **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Ei sovelleta.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

|  |
| --- |
| **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  **PAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)** |

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 50 mg imatinibia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

30 kovaa kapselia

90 kovaa kapselia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)** |

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaisesti.

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)** |

EU/1/13/825/001 30  kapselia

EU/1/13/825/002 90  kapselia

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Imatinib Actavis 50 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

|  |
| --- |
| **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  **PAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)** |

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

24 kovaa kapselia

48 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

96 kovaa kapselia

120 kovaa kapselia

180 kovaa kapselia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)** |

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaisesti.

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)** |

EU/1/13/825/003 24 kapselia

EU/1/13/825/004 48 kapselia

EU/1/13/825/019 60 kapselia

EU/1/13/825/005 96 kapselia

EU/1/13/825/006 120 kapselia

EU/1/13/825/007 180 kapselia

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Imatinib Actavis 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

|  |
| --- |
| **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  **PAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)** |

Yksi kova kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

10 kovaa kapselia

30 kovaa kapselia

60 kovaa kapselia

90 kovaa kapselia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)** |

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaisesti.

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)** |

EU/1/13/825/020  10 kapselia

EU/1/13/825/021 30 kapselia

EU/1/13/825/022 60 kapselia

EU/1/13/825/023 90 kapselia

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Imatinib Actavis 400

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUKSET** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 50 mg kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

[Actavis-logo]

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUKSET** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 100 mg kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

[Actavis-logo]

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUKSET** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 400 mg kapselit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

[Actavis-logo]

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

|  |
| --- |
| **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  **PAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)** |

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

Sisältää lesitiiniä (soija) (E322).

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

10 kalvopäällysteistä tablettia

20 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

120 kalvopäällysteistä tablettia

180 kalvopäällysteistä tablettia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)** |

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaisesti.

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)** |

EU/1/13/825/008 10 tablettia

EU/1/13/825/009 20 tablettia

EU/1/13/825/010 30 tablettia

EU/1/13/825/011 60 tablettia

EU/1/13/825/012 90 tablettia

EU/1/13/825/013 120 tablettia

EU/1/13/825/014 180 tablettia

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Imatinib Actavis 100 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

|  |
| --- |
| **ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  **PAKKAUS** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit

imatinibi

|  |
| --- |
| **2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)** |

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

|  |
| --- |
| **3. LUETTELO APUAINEISTA** |

Sisältää lesitiiniä (soija) (E322).

Lisätietoja on pakkausselosteessa.

|  |
| --- |
| **4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ** |

10 kalvopäällysteistä tablettia

30 kalvopäällysteistä tablettia

60 kalvopäällysteistä tablettia

90 kalvopäällysteistä tablettia

|  |
| --- |
| **5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)** |

Suun kautta.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

|  |
| --- |
| **6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ** |

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

|  |
| --- |
| **7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN** |

Käytä vain lääkärin ohjeen mukaisesti.

|  |
| --- |
| **8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET** |

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

|  |
| --- |
| **11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE** |

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islanti

|  |
| --- |
| **12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)** |

EU/1/13/825/015 10 tablettia

EU/1/13/825/016 30 tablettia

EU/1/13/825/017 60 tablettia

EU/1/13/825/018 90 tablettia

|  |
| --- |
| **13. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU** |

|  |
| --- |
| **15. KÄYTTÖOHJEET** |

|  |
| --- |
| **16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA** |

Imatinib Actavis 400 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

<2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.>

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUKSET** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 100 mg tabletit

Imatinibi

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

[Actavis-logo]

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

|  |
| --- |
| **LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT**  **LÄPIPAINOPAKKAUKSET** |

|  |
| --- |
| **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI** |

Imatinib Actavis 400 mg tabletit

Imatinibi

|  |
| --- |
| **2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI** |

[Actavis-logo]

|  |
| --- |
| **3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ** |

EXP

|  |
| --- |
| **4. ERÄNUMERO** |

Lot

|  |
| --- |
| **5. MUUTA** |

B. PAKKAUSSELOSTE

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Imatinib Actavis 50 mg kovat kapselit**

imatinibi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta

3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

**Imatinib Actavis on tarkoitettu:**

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

Aikuispotilailla Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään taudin pisimmälle edenneen vaiheen, blastikriisin, hoitoon. Lapsilla ja nuorilla Imatinib Actavis ‑valmistetta voidaan käyttää taudin eri vaiheissa (krooninen vaihe, akseleraatiovaihe ja blastikriisi).

- **Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL:n)** **hoitoon.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

**Imatinib Actavis käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myeloplastisen oireyhtymän tai myeloproliferatiivisen sairauden (MDS:n/MPD:n) hoitoon.** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES:n) ja/tai kroonisen eosinofiilisen leukemian (CEL:n) hoitoon.** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP:n) hoitoon.** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässää selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta**

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta.

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

**Älä käytä Imatinib Actavis ‑valmistetta**

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

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Imatinib Actavis ‑valmistetta.**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.

- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.

- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Actavis voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

* jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Imatinib Actavis -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttämistä.**

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Imatinib Actavis -hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

Lääkärisi seuraa Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

**Lapset ja nuoret**

Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myelooinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia ja hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Actavis ‑valmistetta saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

**Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Actavis**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettyinä häiritä Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Actavis voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imatinib Actavis ‑valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Actavis ‑valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Älä imetä Imatinib Actavis -hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.

- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Actavis -hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Imatinib Actavis sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Actavis voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi määrää tai apteekkihenkilökunta neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

**Imatinib Actavis -annostus**

**Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Actavis -kapselia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML):**

1. Tavanomainen aloitusannos on 600 mgeli 12 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos vuorokausiannoksesi on 800 mg (16 kapselia), ota 8 kapselia aamulla ja 8 kapselia illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (PH+ ALL):**

Aloitusannos on 600 mg eli 12 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myeloplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**

Aliotusannos on 400 mg eli 8 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan (HES/CEL):**

Aloitusannos on 100 mg eli 2 kapselia **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli 8 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**

Annos on 800 mg vuorokaudessa (16 kapselia) eli 8 kapselia aamulla ja 8 kapselia illalla.

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta kapselia Imatinib Actavis ‑valmistetta lapsellesi tulee antaa. Imatinib Actavis -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan.

Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myelooisen leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

**Milloin ja miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

- **Ota Imatinib Actavis ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana.

- **Niele kapselit kokonaisina suuren vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapseleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).

- Jos et pysty nielemään kapseleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen vettä tai omenamehua.

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapseleiden avaamisen jälkeen.

**Kuinka pitkään Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Jatka Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi määrää.

**Jos otat enemmän Imatinib Actavis ‑valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohdat ottaa Imatinib Actavis ‑valmistetta**

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

- Jatka sitten normaalin aikataulun mukaisesti.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset (**voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) **tai yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**:**

- Nopea painon nousu. Imatinib Actavis voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Actavis voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

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

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 100 käyttäjästä) **tai harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 käyttäjästä)**:**

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).

- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).

- Pyörrytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).

- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).

- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).

- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).

- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermostohäiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).

- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).

- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.

- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.

- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).

- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).

- Kuulon heikkeneminen.

- Lihasheikkous ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).

- Mustelmat.

- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).

- Lihaskouristukset, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipu tai heikkous lihaksissa (lihasongelmien merkkejä).

- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).

- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriokoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

- Veritulpat pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

**Tuntemattomat** (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).

* Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
* Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.

- Ihottuma.

- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa imatinibihoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).

- Painon nousu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi**.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Anoreksia, painon lasku tai makuaistin häiriöt.

- Huimauksen tai heikotuksen tunne.

- Nukkumisvaikeudet (unettomuus).

- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.

- Nenäverenvuoto.

- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.

- Kutina.

- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.

- Käsien tai jalkojen puutuminen.

- Suun haavaumat.

- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.

- Suun, ihon tai silmien kuivuus.

- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.

- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**:**

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

- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.

- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Imatinib Actavis sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibi (mesilaattina). Yksi kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 50 mg imatinibia.

- Muut aineet ovat: Kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, piidioksidi (kolloidinen hydrofobinen ja kolloidinen vedetön). Kapselikuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172). Painomuste: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, ammoniakkiliuos, kaliumhydroksidi.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kovissa kapseleissa on vaaleankeltainen kuori ja vaaleankeltainen runko-osa, johon on painettu mustalla musteella 50 mg.

Kapseli sisältää vaaleankeltaista kuiva-ainetta.

*Pakkauskoot:*

Kapselit toimitetaan 30 tai 90 kapselin alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanti

**Valmistaja**

S.C. SindanPharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **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**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Imatinib Actavis 100 mg kovat kapselit**

imatinibi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta

3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

**Imatinib Actavis on tarkoitettu:**

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

Aikuispotilailla Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään taudin pisimmälle edenneen vaiheen, blastikriisin, hoitoon. Lapsilla ja nuorilla Imatinib Actavis ‑valmistetta voidaan käyttää taudin eri vaiheissa (krooninen vaihe, akseleraatiovaihe ja blastikriisi).

- **Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL:n)** **hoitoon.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

**Imatinib Actavis käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myeloplastisen oireyhtymän tai myeloproliferatiivisen sairauden (MDS:n/MPD:n) hoitoon.** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES:n) ja/tai kroonisen eosinofiilisen leukemian (CEL:n) hoitoon.** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP:n) hoitoon.** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässää selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta**

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta.

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

**Älä käytä Imatinib Actavis ‑valmistetta**

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

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Imatinib Actavis ‑valmistetta.**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.

- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.

- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Actavis voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

* jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Imatinib Actavis -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttämistä.**

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Imatinib Actavis -hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

Lääkärisi seuraa Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

**Lapset ja nuoret**

Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myelooinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia ja hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Actavis ‑valmistetta saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

**Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Actavis**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettyinä häiritä Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Actavis voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imatinib Actavis ‑valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Actavis ‑valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Älä imetä Imatinib Actavis -hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.

- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Actavis -hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Imatinib Actavis sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Actavis voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi määrää tai apteekkihenkilökunta neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

**Imatinib Actavis -annostus**

**Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Actavis -kapselia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML):**

* Tavanomainen aloitusannos on 600 mgeli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos vuorokausiannoksesi on 800 mg (8 kapselia), ota 4 kapselia aamulla ja 4 kapselia illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (PH+ ALL):**

Aloitusannos on 600 mg eli 6 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myeloplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**

Aliotusannos on 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan (HES/CEL):**

Aloitusannos on 100 mg eli yksi kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli 4 kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**

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

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta kapselia Imatinib Actavis ‑valmistetta lapsellesi tulee antaa. Imatinib Actavis -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan.

Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla suurempi kroonisen myelooisen leukemian hoidossa kuin 800 mg eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

**Milloin ja miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

- **Ota Imatinib Actavis ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana.

- **Niele kapselit kokonaisina suuren vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapseleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).

- Jos et pysty nielemään kapseleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen vettä tai omenamehua.

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapseleiden avaamisen jälkeen.

**Kuinka pitkään Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Jatka Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi määrää.

**Jos otat enemmän Imatinib Actavis ‑valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohdat ottaa Imatinib Actavis ‑valmistetta**

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

- Jatka sitten normaalin aikataulun mukaisesti.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset (**voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) **tai yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**:**

- Nopea painon nousu. Imatinib Actavis voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Actavis voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

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

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 100 käyttäjästä)**tai harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 käyttäjästä)**:**

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).

- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).

- Pyörrytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).

- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).

- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).

- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).

- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermostohäiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).

- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).

- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.

- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.

- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).

- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).

- Kuulon heikkeneminen.

- Lihasheikkous ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).

- Mustelmat.

- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).

- Lihaskouristukset, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipu tai heikkous lihaksissa (lihasongelmien merkkejä).

- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).

- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriokoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

- Veritulpat pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

**Tuntemattomat** (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).

* Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
* Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.

- Ihottuma.

- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa imatinibihoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).

- Painon nousu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi**.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Anoreksia, painon lasku tai makuaistin häiriöt.

- Huimauksen tai heikotuksen tunne.

- Nukkumisvaikeudet (unettomuus).

- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.

- Nenäverenvuoto.

- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.

- Kutina.

- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.

- Käsien tai jalkojen puutuminen.

- Suun haavaumat.

- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.

- Suun, ihon tai silmien kuivuus.

- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.

- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**:**

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

- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.

- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Imatinib Actavis sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibi (mesilaattina). Yksi kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

- Muut aineet ovat: Kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, piidioksidi (kolloidinen hydrofobinen ja kolloidinen vedetön). Kapselikuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172). Painomuste: shellakka, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, ammoniakkiliuos, kaliumhydroksidi.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kovissa kapseleissa on vaaleanoranssi kuori ja vaaleanoranssi runko-osa, johon on painettu mustalla musteella 100 mg.

Kapseli sisältää vaaleankeltaista kuiva-ainetta.

*Pakkauskoot:*

Kapselit toimitetaan 24, 48, 60, 96, 120 tai 180 kapselin alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanti

**Valmistaja**

S.C. SindanPharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **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**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Imatinib Actavis 400 mg kovat kapselit**

imatinibi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta

3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

**Imatinib Actavis on tarkoitettu:**

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

Aikuispotilailla Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään taudin pisimmälle edenneen vaiheen, blastikriisin, hoitoon. Lapsilla ja nuorilla Imatinib Actavis ‑valmistetta voidaan käyttää taudin eri vaiheissa (krooninen vaihe, akseleraatiovaihe ja blastikriisi).

- **Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL:n)** **hoitoon.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

**Imatinib Actavis käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myeloplastisen oireyhtymän tai myeloproliferatiivisen sairauden (MDS:n/MPD:n) hoitoon.** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES:n) ja/tai kroonisen eosinofiilisen leukemian (CEL:n) hoitoon.** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP:n) hoitoon.** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässää selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta**

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta.

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

**Älä käytä Imatinib Actavis ‑valmistetta**

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

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Imatinib Actavis ‑valmistetta.**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.

- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.

- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Actavis voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

* jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Imatinib Actavis -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttämistä.**

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Imatinib Actavis -hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

Lääkärisi seuraa Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

**Lapset ja nuoret**

Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myelooinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia ja hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Actavis ‑valmistetta saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

**Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Actavis**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettyinä häiritä Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Actaviksen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Actavis voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imatinib Actavis ‑valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Actavis ‑valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Älä imetä Imatinib Actavis -hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.

- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Actavis -hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Imatinib Actavis sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Actavis voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi määrää tai apteekkihenkilökunta neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

**Imatinib Actavis -annostus**

**Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Actavis -kapselia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML):**

* Tavanomainen aloitusannos on 600 mgeli yksi 400 mg:n kapseli ja kaksi 100 mg:n kapselia **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos vuorokausiannoksesi on 800 mg (2 kapselia), ota yksi kapseli aamulla ja toinen kapseli illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (PH+ ALL):**

Aloitusannos on 600 mg eli yksi 400 mg:n kapseli ja kaksi 100 mg:n kapselia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myeloplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**

Aliotusannos on 400 mg eli yksi kapseli **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan (HES/CEL):**

Aloitusannos on 100 mg eli yksi 100 mg:n kapseli **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli yksi 400 mg:n kapseli **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**

Annos on 800 mg vuorokaudessa (2 kapselia) eli yksi kapseli aamulla ja toinen kapseli illalla.

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle kuinka monta kapselia Imatinib Actavis ‑valmistetta lapsellesi tulee antaa. Imatinib Actavis -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan.

Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myelooisen leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

**Milloin ja miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

- **Ota Imatinib Actavis ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana.

- **Niele kapselit kokonaisina suuren vesilasillisen kera.** Älä avaa tai murskaa kapseleita, ellei sinulla ole nielemisvaikeuksia (esim. lapset).

- Jos et pysty nielemään kapseleita, voit avata ne ja sekoittaa jauheen lasilliseen vettä tai omenamehua.

- Jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta ja aiot avata kapselin, sinun tulee käsitellä kapselin sisältöä varoen välttääksesi sen joutumista iholle, silmiin tai hengitysteihin. Sinun tulee pestä kätesi välittömästi kapseleiden avaamisen jälkeen.

**Kuinka pitkään Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Jatka Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi määrää.

**Jos otat enemmän Imatinib Actavis ‑valmistetta kuin sinun pitäisi**

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

**Jos unohdat ottaa Imatinib Actavis ‑valmistetta**

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

- Jatka sitten normaalin aikataulun mukaisesti.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset (**voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) **tai yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**:**

- Nopea painon nousu. Imatinib Actavis voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Actavis voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

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

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 100 käyttäjästä) **tai harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 käyttäjästä)**:**

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).

- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).

- Pyörrytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).

- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).

- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).

- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).

- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermostohäiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).

- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).

- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.

- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.

- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).

- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).

- Kuulon heikkeneminen.

- Lihasheikkous ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).

- Mustelmat.

- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).

- Lihaskouristukset, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipu tai heikkous lihaksissa (lihasongelmien merkkejä).

- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).

- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriokoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

- Veritulpat pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

**Tuntemattomat** (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).

* Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
* Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.

- Ihottuma.

- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa imatinibihoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).

- Painon nousu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi**.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Anoreksia, painon lasku tai makuaistin häiriöt.

- Huimauksen tai heikotuksen tunne.

- Nukkumisvaikeudet (unettomuus).

- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.

- Nenäverenvuoto.

- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.

- Kutina.

- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.

- Käsien tai jalkojen puutuminen.

- Suun haavaumat.

- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.

- Suun, ihon tai silmien kuivuus.

- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.

- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**:**

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

- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.

- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)\* luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Imatinib Actavis sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibi (mesilaattina). Yksi kapseli sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

- Muut aineet ovat:

Kapselin sisältö: mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, piidioksidi (kolloidinen hydrofobinen ja kolloidinen vedetön).

Kapselikuori: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Painomuste: shellakkakiille 45%, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli, ammoniumhydroksidi 28%.

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Kovissa kapseleissa on läpinäkymätön, oranssi kuori ja runko-osa, johon on painettu mustalla musteella 400 mg.

Kapseli sisältää vaaleankeltaista kuiva-ainetta.

*Pakkauskoot:*

Kapselit toimitetaan 10, 30, 60 tai 90 kapselin alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanti

**Valmistaja**

S.C. SindanPharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **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**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Imatinib Actavis 100 mg kalvopäällysteiset tabletit**

imatinibi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta

3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

**Imatinib Actavis on tarkoitettu:**

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

Aikuispotilailla Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään taudin pisimmälle edenneen vaiheen, blastikriisin, hoitoon. Lapsilla ja nuorilla Imatinib Actavis ‑valmistetta voidaan käyttää taudin eri vaiheissa (krooninen vaihe, akseleraatiovaihe ja blastikriisi).

- **Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL:n)** **hoitoon.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

**Imatinib Actavis käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myeloplastisen oireyhtymän tai myeloproliferatiivisen sairauden (MDS:n/MPD:n) hoitoon.** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES:n) ja/tai kroonisen eosinofiilisen leukemian (CEL:n) hoitoon.** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP:n) hoitoon.** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässää selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta**

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta.

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

**Älä käytä Imatinib Actavis ‑valmistetta**

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

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Imatinib Actavis ‑valmistetta.**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.

- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.

- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Actavis voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

* jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Imatinib Actavis -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttämistä.**

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Imatinib Actavis -hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

Lääkärisi seuraa Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

**Lapset ja nuoret**

Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myelooinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia ja hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Actavis ‑valmistetta saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

**Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Actavis**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettyinä häiritä Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Actavis voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imatinib Actavis ‑valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Actavis ‑valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Älä imetä Imatinib Actavis -hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.

- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Actavis -hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Imatinib Actavis sisältää lesitiiniä (soijaa).**

Jos olet allerginen maapähkinöille tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

**Imatinib Actavis sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Actavis voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi määrää tai apteekkihenkilökunta neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

**Imatinib Actavis -annostus**

**Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Actavis -tablettia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML):**

* Tavanomainen aloitusannos on 600 mgeli 6 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos vuorokausiannoksesi on 800 mg (8 tablettia), ota 4 tablettia aamulla ja 4 tablettia illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (PH+ ALL):**

Aloitusannos on 600 mg eli 6 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myeloplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**

Aliotusannos on 400 mg eli 4 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan (HES/CEL):**

Aloitusannos on 100 mg eli yksi tabletti **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli 4 tablettia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**

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

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta Imatinib Actavis -tablettia lapsellesi tulee antaa. Imatinib Actavis -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan.

Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myelooisen leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

**Milloin ja miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

- **Ota Imatinib Actavis ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana.

- **Niele tabletit kokonaisina suuren vesilasillisen kera.**

Tabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

Jos et pysty nielemään tabletteja, voit liuottaa ne lasilliseen vettä tai mineraalivettä tai omenamehua:

- Käytä noin 50 ml:aa nestettä yhtä 100 mg:n tablettia kohden.

- Sekoita lusikalla, kunnes tabletit ovat täysin liuenneet nesteeseen.

- Kun tabletit ovat liuenneet nesteeseen, juo kaikki seos välittömästi. Lasin pohjalle saattaa jäädä tabletin jäämiä.

**Kuinka pitkään Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Jatka Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi määrää.

**Jos otat enemmän Imatinib Actavis ‑valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota **välittömästi** yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

**Jos unohdat ottaa Imatinib Actavis ‑valmistetta**

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

- Jatka sitten normaalin aikataulun mukaisesti.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset (**voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) **tai yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**:**

- Nopea painon nousu. Imatinib Actavis voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Actavis voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

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

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 100 käyttäjästä) **tai harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 käyttäjästä)**:**

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).

- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).

- Pyörrytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).

- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).

- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).

- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).

- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermostohäiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).

- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).

- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.

- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.

- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).

- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).

- Kuulon heikkeneminen.

- Lihasheikkous ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).

- Mustelmat.

- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).

- Lihaskouristukset, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipu tai heikkous lihaksissa (lihasongelmien merkkejä).

- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).

- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriokoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

- Veritulpat pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

**Tuntemattomat** (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).

* Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
* Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.

- Ihottuma.

- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa imatinibihoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).

- Painon nousu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi**.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Anoreksia, painon lasku tai makuaistin häiriöt.

- Huimauksen tai heikotuksen tunne.

- Nukkumisvaikeudet (unettomuus).

- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.

- Nenäverenvuoto.

- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.

- Kutina.

- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.

- Käsien tai jalkojen puutuminen.

- Suun haavaumat.

- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.

- Suun, ihon tai silmien kuivuus.

- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.

- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**:**

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

- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.

- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

**5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Imatinib Actavis sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibi (mesilaattina). Yksi tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 100 mg imatinibia.

- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, piidioksidi (kolloidinen hydrofobinen ja kolloidinen vedetön), osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), letisiini (soija) (E322), ksantaanikumi (E415).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Pyöreä, kaksoiskupera tummankeltainen/rusehtava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu valmistajan logo ja toisella puolella on jakouurre ja merkintä "36".

*Pakkauskoot:*

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 10, 20, 30, 60, 90, 120 tai 180 tabletin alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanti

**Valmistaja**

S.C. SindanPharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **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**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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

**Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

**Imatinib Actavis 400 mg kalvopäällysteiset tabletit**

imatinibi

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.

- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.

- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta

3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään

4. Mahdolliset haittavaikutukset

5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

**1. Mitä Imatinib Actavis on ja mihin sitä käytetään**

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

**Imatinib Actavis on tarkoitettu:**

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

Aikuispotilailla Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään taudin pisimmälle edenneen vaiheen, blastikriisin, hoitoon. Lapsilla ja nuorilla Imatinib Actavis ‑valmistetta voidaan käyttää taudin eri vaiheissa (krooninen vaihe, akseleraatiovaihe ja blastikriisi).

- **Philadelphia-kromosomipositiivisen akuutin lymfaattisen leukemian (Ph+ ALL:n)** **hoitoon.** Leukemia on veren valkosolujen syöpä. Normaalisti valkosolut auttavat elimistöä torjumaan infektioita. Akuutti lymfaattinen leukemia on leukemian muoto, jossa tietyt poikkeavat valkosolut (lymfoblastit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

**Imatinib Actavis käytetään myös seuraavan sairauden hoitoon aikuisilla:**

- **Myeloplastisen oireyhtymän tai myeloproliferatiivisen sairauden (MDS:n/MPD:n) hoitoon.** Nämä ovat verisairauksia, joissa jotkut verisolut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Hypereosinofiilisen oireyhtymän (HES:n) ja/tai kroonisen eosinofiilisen leukemian (CEL:n) hoitoon.** Nämä ovat veritauteja, joissa tietyt verisolut (eosinofiilit) alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua tautien tietyissä alatyypeissä.

- **Dermatofibrosarcoma protuberansin (DFSP:n) hoitoon.** DFSP on ihonalaiskudoksen syöpä, jossa tietyntyyppiset solut alkavat kasvaa hallitsemattomasti. Imatinib Actavis estää näiden solujen kasvua.

Jäljempänä tässää selosteessa käytetään lyhenteitä näistä sairauksista.

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

**2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta**

Ainoastaan verisyöpien tai kiinteiden kasvainten lääkehoitoon perehtynyt lääkäri voi määrätä sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta.

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

**Älä käytä Imatinib Actavis ‑valmistetta**

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

Jos tämä koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi äläkä ota Imatinib Actavis ‑valmistetta.**

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

**Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Imatinib Actavis ‑valmistetta:

- jos sinulla on tai on joskus ollut häiriöitä maksan, munuaisten tai sydämen toiminnassa.

- jos saat levotyroksiinilääkitystä, koska kilpirauhasesi on poistettu.

- jos sinulla on joskus ollut tai sinulla saattaa olla hepatiitti B -infektio. Imatinib Actavis voi aktivoida hepatiitti B:n uudelleen, mikä voi johtaa joissakin tapauksissa kuolemaan. Lääkäri tutkii potilaan huolellisesti tämän infektion oireiden varalta ennen hoidon aloittamista.

* jos sinulla esiintyy mustelmanmuodostusta, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta Imatinib Actavis -hoidon aikana, ota yhteys lääkäriin. Tämä saattaa olla merkki verisuonivauriosta, jota kutsutaan tromboottiseksi mikroangiopatiaksi.

Mikäli jokin edellämainituista seikoista koskee sinua, **kerro asiasta lääkärillesi ennen Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttämistä.**

Saatat tulla entistä herkemmäksi auringonvalolle Imatinib Actavis -hoidon aikana. On tärkeää peittää ihoalueet jotka altistuvat auringonvalolle ja käyttää aurinkosuojaa, jossa on korkea suojakerroin (SPF). Nämä varotoimet koskevat myös lapsia.

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

Lääkärisi seuraa Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana säännöllisesti, tehoaako lääkitys. Sinulta otetaan verikokeita ja sinut punnitaan säännöllisesti.

**Lapset ja nuoret**

Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään myös hoitona lapsille, joilla on krooninen myelooinen leukemia. Tietoja käytöstä kroonista myelooista leukemiaa sairastaville alle 2-vuotiaille lapsille ei ole. Tietoja käytöstä Philadelphia-kromosomipositiivista akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastaville lapsille on vähän, ja tietoja käytöstä myelodysplastista oireyhtymää tai myeloproliferatiivista sairautta, dermatofibrosarcoma protuberansia ja hypereosinofiilista oireyhtymää ja/tai kroonista eosinofiilista leukemiaa sairastaville lapsille on hyvin rajallisesti.

Joidenkin Imatinib Actavis ‑valmistetta saavien lasten ja nuorten kasvu voi olla normaalia hitaampaa. Lääkäri seuraa kasvua normaalikäynneillä.

**Muut lääkevalmisteet ja Imatinib Actavis**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt (kuten parasetamoli), mukaan lukien rohdosvalmisteet (kuten mäkikuismavalmisteet). Jotkut lääkkeet voivat yhtä aikaa käytettyinä häiritä Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta. Ne voivat lisätä tai vähentää Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutusta joko johtaen haittavaikutusten lisääntymiseen tai Imatinib Actavis ‑valmisteen vaikutuksen vähenemiseen. Imatinib Actavis voi vaikuttaa samoin joihinkin muihin lääkkeisiin.

Kerro lääkärille, jos käytät veritulppien muodostumista ehkäisevää lääkitystä.

**Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Imatinib Actavis ‑valmistetta ei suositella raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä, sillä se saattaa vahingoittaa lasta. Lääkärisi keskustelee kanssasi Imatinib Actavis ‑valmisteen raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä mahdollisista riskeistä.

- Naisia, joilla on mahdollisuus tulla raskaaksi, neuvotaan käyttämään tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja 15 päivän ajan hoidon lopettamisen jälkeen.

- Älä imetä Imatinib Actavis -hoidon aikana, äläkä 15 päivään hoidon lopettamisen jälkeen, koska se voi olla vahingollista lapsellesi.

- Potilaiden, jotka ovat huolissaan Imatinib Actavis -hoidon vaikutuksista hedelmällisyyteen, tulee keskustella lääkärin kanssa.

**Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

**Imatinib Actavis sisältää lesitiiniä (soijaa).**

Jos olet allerginen maapähkinöille tai soijalle, älä käytä tätä lääkevalmistetta.

**Imatinib Actavis sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

**3. Miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Lääkärisi on määrännyt sinulle Imatinib Actavis ‑valmistetta, koska sinulla on vakava sairaus. Imatinib Actavis voi auttaa sinua parantumaan tästä sairaudesta.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. On tärkeää, että teet näin niin pitkään kuin lääkärisi määrää tai apteekkihenkilökunta neuvoo. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Älä lopeta Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä, ellei lääkärisi neuvo sinua lopettamaan. Jos et pysty ottamaan lääkettä lääkärin ohjeiden mukaisesti tai jos et enää koe tarvitsevasi sitä, ota välittömästi yhteys lääkäriisi.

**Imatinib Actavis -annostus**

**Käyttö aikuisille**

Lääkärisi kertoo sinulle tarkalleen, kuinka monta Imatinib Actavis -tablettia sinun tulee ottaa.

- **Jos saat hoitoa krooniseen myelooiseen leukemiaan (KML):**

* Tavanomainen aloitusannos on **600 mg** eli yksi 400 mg:n tabletti plus kaksi 100 mg:n tablettia **kerran** vuorokaudessa.

Lääkärisi saattaa määrätä suuremman tai pienemmän annoksen hoitovasteen perusteella. Jos vuorokausiannoksesi on 800 mg (2 tablettia), ota yksi tabletti aamulla ja toinen illalla.

- **Jos saat hoitoa Philadelphia-kromosomipositiiviseen akuuttiin lymfaattiseen leukemiaan (PH+ ALL):**

Aloitusannos on 600 mg eli yksi 400 mg:n tabletti ja kaksi 100 mg:n tablettia **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa myeloplastiseen oireyhtymään tai myeloproliferatiiviseen sairauteen (MDS/MPD):**

Aliotusannos on 400 mg eli yksi tabletti **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa hypereosinofiiliseen oireyhtymään/krooniseen eosinofiiliseen leukemiaan (HES/CEL):**

Aloitusannos on 100 mg eli yksi 100 mg:n tabletti **kerran** vuorokaudessa. Lääkärisi voi suurentaa annoksen hoitovasteen perusteella tasolle 400 mg eli yksi 400 mg:n tabletti **kerran** vuorokaudessa.

- **Jos saat hoitoa dermatofibrosarcoma protuberansiin (DFSP):**

Annos on 800 mg vuorokaudessa (2 tablettia) eli yksi tabletti aamulla ja yksi tabletti illalla.

**Käyttö lapsille ja nuorille**

Lääkäri kertoo sinulle, kuinka monta Imatinib Actavis -tablettia lapsellesi tulee antaa. Imatinib Actavis -annos määräytyy lapsen yleistilan, painon ja pituuden mukaan.

Lapselle annettava päivittäinen kokonaisannos ei saa olla kroonisen myelooisen leukemian hoidossa suurempi kuin 800 mg eikä Ph-positiivisen akuutin lymfaattisen leukemian hoidossa suurempi kuin 600 mg. Lääke voidaan antaa lapsellesi joko kerran päivässä tai vaihtoehtoisesti päiväannos voidaan jakaa kahteen annostelukertaan (puolet aamulla ja puolet illalla).

**Milloin ja miten Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

- **Ota Imatinib Actavis ruokailun yhteydessä.** Tämä auttaa sinua välttymään vatsaongelmilta Imatinib Actavis ‑valmisteen käytön aikana.

- **Niele tabletit kokonaisina suuren vesilasillisen kera.**

Jakouurretta ei ole tarkoitettu tabletin murtamiseen.

Jos et pysty nielemään tabletteja, voit liuottaa ne lasilliseen vettä, mineraalivettä tai omenamehua:

Käytä noin 200 ml:aa nestettä yhtä 400 mg:n tablettia kohden.

- Sekoita lusikalla, kunnes tabletit ovat täysin liuenneet nesteeseen.

- Kun tabletit ovat liuenneet nesteeseen, juo kaikki seos välittömästi. Lasin pohjalle saattaa jäädä tabletin jäämiä.

**Kuinka pitkään Imatinib Actavis ‑valmistetta käytetään**

Jatka Imatinib Actavis ‑valmisteen käyttöä joka päivä niin pitkään kuin lääkärisi määrää.

**Jos otat enemmän Imatinib Actavis ‑valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat vahingossa liian monta tablettia, ota **välittömästi** yhteys lääkäriin. Saatat tarvita lääkärin hoitoa. Ota lääkepakkaus mukaasi lääkäriin.

**Jos unohdat ottaa Imatinib Actavis ‑valmistetta**

- Jos unohdat ottaa yhden annoksen, ota se heti kun muistat. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin.

- Jatka sitten normaalin aikataulun mukaisesti.

- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

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

**4. Mahdolliset haittavaikutukset**

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

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

**Hyvin yleiset (**voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä) **tai yleiset** (voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)**:**

- Nopea painon nousu. Imatinib Actavis voi aiheuttaa nesteen kertymistä elimistöön (vaikeaa turvotusta).

- Infektion oireet, kuten kuume, pahat vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Imatinib Actavis voi vähentää veren valkosolujen määrää, joten voit saada infektioita herkemmin.

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

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 100 käyttäjästä) **tai harvinaiset** (voi esiintyä enintään yhdellä 1 000 käyttäjästä)**:**

- Rintakipu, sydämen rytmihäiriöt (merkkejä sydänongelmista).

- Yskä, hengitysvaikeudet tai kipu hengittämisen yhteydessä (merkkejä keuhko-ongelmista).

- Pyörrytyksen tunne, huimaus tai pyörtyminen (alhaisen verenpaineen merkkejä).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ruokahaluttomuus, virtsan tummuus tai ihon tai silmien keltaisuus (merkkejä maksaongelmista).

- Ihottuma, ihon punoitus, johon liittyy rakkuloita huulilla, silmien alueella, iholla tai suussa, ihon kuoriutuminen, kuume, kohollaan olevat punaiset tai sinipunaiset läiskät iholla, kutina, polte, rakkulainen ihottuma (merkkejä iho-ongelmista).

- Vaikea vatsakipu, verta oksennuksessa, ulosteessa tai virtsassa tai mustat ulosteet (ruoansulatuskanavan häiriöiden merkkejä).

- Huomattavasti vähentynyt virtsaneritys, janon tunne (merkkejä munuaisongelmista).

- Huonovointisuus (pahoinvointi), johon liittyy ripulia ja oksentelua, vatsakipu tai kuume (suolisto-ongelmien merkkejä).

- Vaikea päänsärky, raajojen tai kasvojen heikkous tai halvaantuminen, puhumisvaikeudet, äkillinen tajunnan menetys (hermostohäiriöiden, kuten kallonsisäisen/aivojen verenvuodon tai turvotuksen merkkejä).

- Kalpeus, väsymyksen tunne ja hengästyminen ja tummavirtsaisuus (alhaisen veren punasolumäärän merkkejä).

- Silmäkipu tai näön huonontuminen, silmien verenvuoto.

- Kipu lantiolla tai kävelyvaikeudet.

- Sormien ja varpaiden kylmyys tai tunnottomuus (Raynaudin oireyhtymän merkkejä).

- Äkillinen ihon turvotus ja punoitus (selluliitiksi kutsutun ihotulehduksen merkkejä).

- Kuulon heikkeneminen.

- Lihasheikkous ja lihaskrampit, joihin liittyy sydämen epäsäännöllinen rytmi (merkki veressäsi olevan kaliumin määrän muutoksesta).

- Mustelmat.

- Vatsakipu, johon liittyy huonovointisuus (pahoinvointi).

- Lihaskouristukset, joihin liittyy kuume, punaruskea virtsa, kipu tai heikkous lihaksissa (lihasongelmien merkkejä).

- Lantion kipu, johon liittyy joskus pahoinvointia ja oksentelua, odottamatonta verenvuotoa emättimestä, verenpaineen alenemisesta johtuva huimauksen tunne tai pyörtyminen (merkkejä munasarjojen tai kohdun ongelmista).

- Pahoinvointi, hengästyneisyys, epäsäännöllinen sydämen rytmi, sameavirtsaisuus, väsymys ja/tai nivelvaivat, joihin liittyy poikkeavia laboratoriokoetuloksia (esim. veren korkeat kalium-, virtsahappo- ja kalsiumpitoisuudet ja matalat fosfaattipitoisuudet).

- Veritulpat pienissä verisuonissa (ns. tromboottinen mikroangiopatia).

**Tuntemattomat** (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin):

- Samanaikainen laaja-alainen vaikea ihottuma, huonovointisuus, kuume, tiettyjen veren valkosolujen runsaus tai ihon tai silmien keltaisuus (ikteruksen merkkejä), joihin liittyy hengästyneisyys, kipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, voimakkaasti vähentynyt virtsaneritys ja janon tunne ym. (merkkejä hoitoon liittyvästä allergisesta reaktiosta).

* Krooninen munuaisten vajaatoiminta.
* Hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoituminen, kun potilaalla on ollut aiemmin hepatiitti B (maksatulehdus).

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

**Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Päänsärky tai väsymyksen tunne.

- Huonovointisuus (pahoinvointi), oksentelu, ripuli tai ruuansulatushäiriöt.

- Ihottuma.

- Lihaskouristukset tai kipu nivelissä, lihaksissa tai luustossa imatinibihoidon aikana tai sen lopettamisen jälkeen.

- Turvotus (esimerkiksi turvonneet silmäluomet ja nilkat).

- Painon nousu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi**.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään yhdellä kymmenestä käyttäjästä)**:**

- Anoreksia, painon lasku tai makuaistin häiriöt.

- Huimauksen tai heikotuksen tunne.

- Nukkumisvaikeudet (unettomuus).

- Silmän rähmiminen, johon liittyy kutinaa, punoitusta ja turvotusta (sidekalvon tulehdus), kyynelerityksen lisääntyminen tai näön hämärtyminen.

- Nenäverenvuoto.

- Vatsan kipu tai turvotus, ilmavaivat, närästys tai ummetus.

- Kutina.

- Epätavallinen hiustenlähtö tai hiusten oheneminen.

- Käsien tai jalkojen puutuminen.

- Suun haavaumat.

- Nivelkipu, johon liittyy turvotusta.

- Suun, ihon tai silmien kuivuus.

- Ihon tuntoherkkyyden heikkeneminen tai voimistuminen.

- Kuumat aallot, vilunväreet tai yöllinen hikoilu.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

**Tuntemattomat** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)**:**

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

- Kivuliaat ja/tai rakkulaiset ihovauriot.

- Kasvun hidastuminen lapsilla ja nuorilla.

Jos mikään näistä haittavaikutuksista on vaikea, **kerro asiasta lääkärillesi.**

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta

**5. Imatinib Actavis ‑valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa kosteudelta suojaamiseksi.

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

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

**6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

**Mitä Imatinib Actavis sisältää**

- Vaikuttava aine on imatinibi (mesilaattina). Yksi tabletti sisältää imatinibimesilaattia vastaten 400 mg imatinibia.

- Muut aineet ovat mikrokiteinen selluloosa, kopovidoni, krospovidoni, natriumstearyylifumaraatti, piidioksidi (kolloidinen hydrofobinen ja kolloidinen vedetön), osittain hydrolysoitu polyvinyylialkoholi, talkki, keltainen rautaoksidi (E172), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), letisiini (soija) (E322), ksantaanikumi (E415).

**Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Soikea, kaksoiskupera tummankeltainen/rusehtava kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on painettu valmistajan logo ja toisella puolella on jakouurre ja merkintä "37".

*Pakkauskoot:*

Kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 10, 30, 60 tai 90 tabletin alumiiniläpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Islanti

**Valmistaja**

S.C. SindanPharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Romania

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **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**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **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**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

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