**I. MELLÉKLET**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

50 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

400 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Kemény kapszula.

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

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

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

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

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

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

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére javallott:

* újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr‑abl) pozitív (Ph+), krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél a csontvelő‑transzplantáció elsővonalbeli terápiaként nem jöhet szóba.
* Ph+ CML‑ben szenvedő, sikertelen alfa interferon kezelés utáni krónikus fázisban, vagy akcelerált fázisban levő gyermekek kezelése.
* Ph+ CML‑ben szenvedő, blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
* újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ALL) szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése kemoterápiával integrálva.
* recidivált vagy refrakter Ph+ ALL‑ben szenvedő felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
* PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
* FIP1L1-PDGFRα átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

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

Az Imatinib Actavis alkalmazása javallott:

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

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

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

Adagolás

Adagolás CML‑ben szenvedő felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás CML‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín (mg/m2) alapján kell kiszámolni. Gyermekek esetében krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML‑ben napi 340 mg/m2 dózis ajánlott (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot). A kezelés napi egyszeri dózisban adható, vagy alternatív megoldásként a napi adagot két (reggeli és esti) részre osztva is be lehet adni. Az adagolási javaslat jelenleg csupán kisszámú gyermekgyógyászati beteg adatain alapul (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

Ha nem alakul ki súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia, gyermekeknél megfontolható a napi adag 340 mg/m2‑ről 570 mg/m2‑re emelése (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot) a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel a magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás Ph+ALL‑es felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás Ph+ALL‑es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m2). A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekeknél napi 340 mg/m2‑es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg‑os összdózist).

Adagolás MDS/MPD‑ben

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

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

Adagolás HES/CEL‑ben

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

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

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

Adagolás DFSP‑ben

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

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése miatt

*Nem hematológiai mellékhatások*

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

Ha a bilirubinszint emelkedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal/IULN) a háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib‑kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint az IULN kevesebb, mint 1,5‑szeresére, illetve a transzamináz érték az IULN kevesebb, mint 2,5‑szeresére csökken. Az imatinib‑terápia ekkor csökkentett napi dózisokkal folytatható. Felnőttek esetében a dózis napi 400 mg‑ról 300 mg‑ra, vagy 600 mg‑ról 400 mg‑ra, vagy 800 mg‑ról 600 mg‑ra, gyermekeknél pedig 340 mg/m2/napról 260 mg/m2/napra csökkentendő.

*Hematológiai mellékhatások*

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

Dózismódosítás neutropeniában és thrombocytopeniában:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (kezdő dózis 100 mg) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Indítsa újra az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. |
| MDS/MPD (kezdő dózis 400 mg)  HES/CEL (400 mg‑os dózis) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Indítsa újra az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib‑kezelést 300 mg‑ra csökkentett dózissal indítsa újra. |
| Gyermek- és serdülőkori krónikus fázisú CML (340 mg/m2 dózisban) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Indítsa újra az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib‑kezelést 260 mg‑ra csökkentett adaggal folytassa. |
| CML blasztos krízisben, és Ph+ALL‑ben (kezdő dózis: 600 mg) | aANC < 0,5 × 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 × 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg‑e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinb dózisát 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten keresztül fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC ≥1 × 109/l és a thrombocytaszám ≥20 × 109/l lesz, majd folytassa a kezelést 300 mg‑mal. |
| Gyermek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő dózis: 340 mg/m2) | ANC < 0,5 × 109/l  és/vagy thrombocytaszám <10 × 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg‑e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten át fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥20 × 109/l értéket, majd folytassa a kezelést 200  mg/m2 dózissal. |
| DFSP (400 mg‑os dózis) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Az imatinib‑kezelést 600 mg‑mal indítsa újra.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a kezelést 400 mg‑ra csökkentett imatinib dózissal indítsa újra. |
| ANC = abszolút neutrofilszám | | |
| ’a’ legalább egy hónapos kezelés után következik be | | |

Különleges betegcsoportok

*Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:* 2 éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD‑ben, DFSP‑ben, illetve HES/CEL‑ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

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

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

A májkárosodás osztályozása:

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

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

ASAT = aszpartát‑aminotranszferáz

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

**4.3 Ellenjavallatok**

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

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

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

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

Hypothyreosis

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

Hepatotoxicitás

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

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

Folyadékretenció

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

Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

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

Gastrointestinalis vérzés

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

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

Tumor lízis szindróma

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

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Actavis kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Actavis kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

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

Thromboticus microangiopathia

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

Laboratóriumi vizsgálatok:

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Segédanyag(ok)

*Nátrium*

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

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

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

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikáns mértékben csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg‑os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétele a Cmax‑, valamint az AUC0-∞‑értékeiben sorrendben legalább 54%, ill. 74%‑os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC‑értéke 73%‑kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. Rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és imatinib egyidejű adása kerülendő.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja

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

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

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

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

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

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

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korú nők

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások két kivételtől eltekintve, minden indikáció esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML‑es, mint a GIST betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett ¾ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és mindkettő 1 betegnél. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban (> 10%) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes oedema, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az oedemák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib dózisának csökkentésével kezelhetők voltak.

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

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

Mellékhatások

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

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

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

**1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| *Nem gyakori:* | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia1, sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis |
| *Ritka:* | Gombafertőzés |
| *Nem ismert:* | Hepatitis B reaktiváció\* |
| **Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)** | |
| *Ritka:* | Tumor lízis szindróma |
| *Nem ismert* | Tumorvérzés/tumornecrosis\* |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nem ismert* | Anafilaxiás sokk\* |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia |
| *Gyakori:* | Pancytopenia, febrilis neutropenia |
| *Nem gyakori:* | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia |
| *Ritka:* | Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Anorexia |
| *Nem gyakori:* | Hypokalaemia, étvágynövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| *Ritka:* | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia |
| **Pszichiátriai kórképek** | |
| *Gyakori:* | Insomnia |
| *Nem gyakori:* | Depresszió, csökkent libidó, szorongás |
| *Ritka:* | Zavart állapot |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Fejfájás2 |
| *Gyakori:* | Szédülés, paraesthesia, az ízérzés zavarai, hypaesthesia |
| *Nem gyakori:* | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés |
| *Ritka:* | A koponyaűri nyomásfokozódás, convulsio, opticus neuritis |
| *Nem ismert* | Cerebralis oedema\* |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | |
| *Gyakori:* | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya‑bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás |
| *Nem gyakori:* | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaoedema, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma |
| *Ritka:* | Cataracta, glaucoma, papillaoedema |
| *Nem ismert* | Üvegtesti vérzés \* |
| **A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei** | |
| *Nem gyakori:* | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség3, tüdőoedema |
| *Ritka:* | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem |
| *Nem ismert* | Pericarditis\*, szívtamponád\* |
| **Érbetegségek és tünetek4** | |
| *Gyakori:* | Kipirulás, vérzés |
| *Nem gyakori:* | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud‑jelenség |
| *Nem ismert* | Thrombosis/embolia\* |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés |
| *Nem gyakori:* | Pleuralis folyadékgyülem5, pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis |
| *Ritka:* | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés |
| *Nem ismert* | Akut légzési elégtelenség11\*, interstitialis tüdőbetegség\* |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom6 |
| *Gyakori:* | Flatulentia, haspuffadás, gastro‑oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis |
| *Nem gyakori:* | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés7, eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis |
| *Ritka:* | Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség |
| *Nem ismert* | Ileus/bélelzáródás\*, gastrointestinalis perforáció\*, diverticulitis\*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)\* |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | |
| *Gyakori:* | A májenzimek szintjének emelkedése |
| *Nem gyakori:* | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus |
| *Ritka:* | Májelégtelenség8, májnecrosis |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Periorbitalis oedema, dermatitis/ekzema/bőrkiütés |
| *Gyakori:* | Pruritus, arcoedema, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció |
| *Nem gyakori:* | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| *Ritka:* | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet‑szindróma), a körmök elszíneződése, angiooedema, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens‑Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) |
| *Nem ismert* | Palmo‑plantaris erythrodysaesthesia szindróma\*, lichenoid keratosis\*, lichen planus\*, toxicus epidermalis necrolysis\*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)\*, pseudoporphyria\* |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiát9, arthralgiát és a csontfájdalmat10 |
| *Gyakori:* | Ízületi duzzanat |
| *Nem gyakori:* | Izom- és ízületi merevség |
| *Ritka:* | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia |
| *Nem ismert* | Avascularis necrosis/csípő necrosis\*, retardált növekedés gyermekeknél \* |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés |
| *Nem ismert* | Krónikus veseelégtelenség |
| **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis oedema |
| *Ritka:* | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | |
| *Nagyon gyakori:* | Folyadékretenció és oedema, fáradékonyság |
| *Gyakori:* | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás |
| *Nem gyakori:* | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Testtömeg‑növekedés |
| *Gyakori:* | Testtömeg‑csökkenés |
| *Nem gyakori:* | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz‑szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz‑szint emelkedése, a vér alkalikus‑foszfatázszint emelkedése |
| *Ritka:* | A vér amilázszint emelkedése |

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

1. Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML‑ben, valamint GIST‑ben szenvedő betegeknél számoltak be.

2 A fejfájás a GIST‑ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.

3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML‑ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.

4 A kipirulás a GIST‑ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.

5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST‑ben, illetve transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC), mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST‑ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.

8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.

9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.

10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML‑ben, mint GIST‑ben szenvedő betegeknél.

11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű esetekről számoltak be.

*Laboratóriumi eltérések*

*Hematológia*

CML‑ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban folyamatosan jelen volt, és gyakoribbnak tűnt a magas, > 750 mg dózisok mellett (I. fázisú vizsgálat). A cytopeniák előfordulása azonban egyértelműen függött a betegség stádiumától, mivel 3. vagy 4. fokú neutropenia (ANC > 1,0 × 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 50 × 109/l) 4–6‑szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (sorrendben 59%‑64%, ill. 44%‑63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑ben a 4. fokú neutropenia (ANC < 0,5 × 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 10 × 109/l) a betegek sorrendben 3,6%‑ánál, illetve >1%‑ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama sorrendben 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib‑kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML‑es gyermekek esetében a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

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

*Biokémia*

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

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

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

*Hepatitis B reaktiváció*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A javasolt terápiás dózisnál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott.

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

Felnőttek

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein‑tirozinkináz inhibitor, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

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

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

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

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

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

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

**2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML vizsgálatban**

|  |  |
| --- | --- |
|  | 0102 vizsgálat 38 hónapot felölelő adatai  Myeloid blasztos krízis  (n=260) |
|  | a betegek %‑a (CI 95%) |
| Hematológiai válasz1  Teljes hematológiai válasz (CHR)  Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)  Visszatérés a krónikus fázisba (RTC) | 31% (25,2‑36,8)  8%  5%  18% |
| Jelentős citogenetikai válasz2 | 15% (11,2‑20,4) |
| Teljes | 7% |
| (Igazolt3) [95% CI] | (2%) [0,6‑4,4] |
| Részleges | 8% |
| **1 A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell** ≥ **4 hét után):**  CHR: A 0102 számú vizsgálatban [ANC ≥ 1,5 × 109/l, thrombocyták ≥ 100 × 109/l, nincsenek blasztok a vérben, BM blasztok száma < 5% és nincs extramedullaris betegség]  NEL Ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de ANC ≥ 1 × 109/l és thrombocyták  ≥ 20 × 109/l  RTC < 15% BM és PB blasztok < 30% blasztok+promyelocyták BM‑ben és PB‑ben < 20% bazofilek PB‑ben, a lépet és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedullaris betegség.  BM = csontvelő, PB = perifériás vér  **2 Citogenetikai válasz kritériumai:**  A legfőbb válasz mind a teljes, mind a részleges válaszok kombinációja: teljes (0% Ph+ metafázisok), részleges (1‑35%)  3 Teljes citogenetikai válasz, amit az első csontvelő vizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő citogenetikai értékelés igazol. | |

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

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

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

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL‑ben

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **3. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok**   |  |  | | --- | --- | | **ADE10 vizsgálat** | | | Előfázis | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5 napokon; CP 200 mg/m2 iv., a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon | | Remisszió indukció | DEX 10 mg/m2per os, a 6‑7., és a 13‑16. napokon; VCR 1 mg iv., a 7., 14. napon; IDA 8 mg/m2iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14., 15. napon; CP 500 mg/m2iv.(1 órás) az 1. napon; Ara‑ C 60 mg/m2iv., a 22‑25, és 29‑32. Napokon | | Konszolidációs terápia I, III, V | MTX 500 mg/m2iv. (24 órás), az 1. és a 15. napon; 6‑MP 25 mg/m2per os, az 1‑20. Napokon | | Konszolidációs terápia II, IV | Ara‑C 75 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑5. napokon; VM26 60 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑5. Napokon | | **AAU02 vizsgálat** | | | Indukciós terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2iv., az 1‑3. és 15‑16. napokon; VCR 2 mg összdózis iv., az 1., 8., 15., 22. napon; CP 750 mg/m2iv., az 1., 8. napon; prednizon 60 mg/m2per os, a 1‑7. napokon, és a 15‑21. napokon;  IDA 9 mg/m2per os az 1‑28. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara‑C 40 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. Napon | | Konszolidáció (*de novo* Ph+ ALL) | Ara‑C 1000 mg/m2/12 óra iv.(3 órás), az 1‑4. napokon; mitoxantron 10 mg/m2iv. a 3‑5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan, az 1. napon | | **ADE04 vizsgálat** | | | Előfázis | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; CP 200 mg/m2iv., a 3‑5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon | | Indukciós terápia I | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; VCR 2 mg iv., a 6., 13., 20. napon; daunorubicin 45 mg/m2iv., a 6‑7. és a 13‑14. napon | | Indukciós terápia II | CP 1 g/m2iv. (1 órás), a 26. és a 46. napon;  Ara‑C 75 mg/m2iv. (1 órás), a 28‑31., 35‑38. és a 42‑45. napokon;  6‑MP 60 mg/m2per os, a 26‑46. napokon | | Konszolidációs terápia | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; vindezin 3 mg/m2iv., az 1. napon; MTX 1,5 g/m2iv. (24 órás), az 1. napon; etopozid 250 mg/m2iv. (1 órás) a 4‑5. napokon;  Ara‑C 2x 2 g/m2iv. (3 órás, 12 óránként), az 5. napon | | **AJP01 vizsgálat** | | | Indukciós terápia | CP 1.2 g/m2iv. (3 órás), az 1. napon; daunorubicin 60 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑3. napokon; vincrisztin 1.3 mg/m2iv., az 1., 8., 15., 21. napon; prednizolon 60 mg/m2/nap per os | | Konszolidációs terápia | Váltó kemoterápiás kezelés: nagydózisú kemoterápia, MTX 1 g/m2iv. (24 órás), az 1. napon és Ara‑C 2 g/m2iv. (12 óránként), a 2‑3. napokon, 4 cikluson keresztül | | Fenntartó kezelés | VCR 1.3 g/m2iv., az 1. napon; prednizolon 60 mg/m2per os, az 1‑5. Napokon | | **AUS01 vizsgálat** | | | Indukciós‑ konszolidációs terápia | Hyper‑CVAD rezsim: CP 300 mg/m2iv. (3 órás, 12 óránként), az 1‑3. napokon; vinkrisztin 2 mg iv., a 4. és a 11. napon; doxorubicin 50 mg/m2iv. (24 órás), a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1‑4. és a 11‑14. napokon, váltva az 1. napon adott MTX 1 g/m2 iv. (24 órás) kezeléssel, Ara‑C 1 g/m2 iv. (2 órás, 12 óránként), a 2‑3. napokon (összesen 8 kezelés) | | Fenntartó kezelés | VCR 2 mg iv. havonta, 13 hónapon keresztül; prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napon keresztül, 13 hónapig | | Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.  . | | | Ara‑C: citozin‑arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6‑MP: 6‑merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; iv.: intravénás alkalmazás | | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| 1. konszolidációs blokk  (3 hét) | VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  Ifoszfamid (1,8 g/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  MESNA (360 mg/m2/dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1‑5. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 6‑15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap |
| 2. konszolidációs blokk  (3 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap  ARA‑C (3 g/m2/dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 4‑13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után |
| 1. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 1. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43. 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| 2. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 2. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43., 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  1–4. Ciklus | MTX (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap  VCR (1,5 mg/m2, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 8‑28. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  CPM (300 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  MESNA iv., 29‑33. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 34‑43. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  5. ciklus | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)  12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van  18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van  VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 11‑56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6‑10. napja alatt a 6‑MP adását abba kell hagyni. A 6‑MP‑t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  6‑12. ciklus | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 1‑56. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |

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

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

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

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD‑ben

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

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

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

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

Klinikai vizsgálatok HES/CEL‑ben

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

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

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

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

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

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Az imatinib és az N‑demetil metabolit együttesen képezik a keringő radioaktivitás (AUC0-48h) körülbelül 65%‑át. A többi kisszámú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

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

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

Elimináció

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

Farmakokinetika a plazmában

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a t1/2 körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib dózisok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5‑szeres volt.

Populációs farmakokinetika

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

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

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

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

Károsodott szervműködés

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

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

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

*Kapszulatartalom*

mikrokristályos cellulóz (E460),

kopovidon,

kroszpovidon,

nátrium‑sztearil‑fumarát

hidrofób, kolloid szilícium dioxid,

vízmentes, kolloid szilícium dioxid,

*Kapszulahéj*

hipromellóz,

titán‑dioxid (E171),

sárga vas‑oxid,

*Jelölőfesték*

Shellack,

fekete vas‑oxid (E172),

propilén‑glikol,

ammónia oldat,

kálium‑hidroxid

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

*Kapszulatartalom*

mikrokristályos cellulóz (E460),

kopovidon,

kroszpovidon,

nátrium‑sztearil‑fumarát

hidrofób, kolloid szilícium dioxid,

vízmentes, kolloid szilícium dioxid,

*Kapszulahéj*

hipromellóz,

titán‑dioxid (E171),

sárga vas‑oxid,

vörös vas‑oxid (E172),

*Jelölőfesték*

Shellack,

fekete vas‑oxid (E172),

propilén‑glikol,

ammónia oldat,

kálium‑hidroxid

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

*Kapsz*ulatartalom

mikrokristályos cellulóz ,

kopovidon,

kroszpovidon,

nátrium‑sztearil‑fumarát,

hidrofób, kolloid szilícium dioxid,

vízmentes, kolloid szilícium dioxid,

*Kapszulahéj*

hipromellóz,

titán‑dioxid (E171),

sárga vas‑oxid(E172),

vörös vas‑oxid (E172),

fekete vas‑oxid (E172),

*Jelölőfesték*

Shellack Glaze 45%,

fekete vas‑oxid (E172),

propilén‑glikol,

ammónium‑hidroxid, 28%

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 25°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buborékcsomagolás. Buborékcsomagolásonként 10 db kapszula.

30 vagy 90 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buborékcsomagolás. Buborékcsomagolásonként 8 db vagy 10 db kapszula.

24, 48, 60, 96, 120 vagy 180 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

Al/PVC/Aclar buborékcsomagolás. Buborékcsomagolásonként 10 db kapszula.

10, 30, 60 vagy 90 kapszulát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Ha fogamzóképes korú nők kezelnek felnyitott kapszulákat

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

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Izland

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

100 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

*Ismert hatású segédanyagok:*

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

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

400 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

*Ismert hatású segédanyagok:*

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

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

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

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

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

A tablettán lévő bemetszés nem a tabletta széttörésére szolgál

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére javallott:

* újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr‑abl) pozitív (Ph+), krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél a csontvelő‑transzplantáció elsővonalbeli terápiaként nem jöhet szóba.
* Ph+ CML‑ben szenvedő, sikertelen alfa interferon kezelés utáni krónikus fázisban, vagy akcelerált fázisban levő gyermekek kezelése.
* Ph+ CML‑ben szenvedő, blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
* újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív, akut lymphoblastos leukaemiában (Ph+ALL) szenvedő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése kemoterápiával integrálva.
* recidivált vagy refrakter Ph+ ALL‑ben szenvedő felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
* PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
* FIP1L1-PDGFRα átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

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

Az Imatinib Actavis alkalmazása javallott:

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

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

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

Adagolás

Adagolás CML‑ben szenvedő felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás CML‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín (mg/m2) alapján kell kiszámolni. Gyermekek esetében krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML‑ben napi 340 mg/m2 dózis ajánlott (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot). A kezelés napi egyszeri dózisban adható, vagy alternatív megoldásként a napi adagot két (reggeli és esti) részre osztva is be lehet adni. Az adagolási javaslat jelenleg csupán kisszámú gyermekgyógyászati beteg adatain alapul (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

Ha nem alakul ki súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia, gyermekeknél megfontolható a napi adag 340 mg/m2‑ről 570 mg/m2‑re emelése (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot) a következő esetekben: a betegség (bármely időben bekövetkező) progressziója; legalább 3 hónapos kezelést követően sem érhető el megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz már nem tapasztalható. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel a magasabb dózisok mellett fokozódik a mellékhatások előfordulásának kockázata.

Adagolás Ph+ALL‑es felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás Ph+ALL‑es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolás a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m2). A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekeknél napi 340 mg/m2‑es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg‑os összdózist).

Adagolás MDS/MPD‑ben

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

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

Adagolás HES/CEL‑ben

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

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

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

Adagolás DFSP‑ben

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

Dózismódosítás mellékhatások jelentkezése miatt

*Nem hematológiai mellékhatások*

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

Ha a bilirubinszint emelkedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (Institutional Upper Limit of Normal/IULN) a háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib‑kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint az IULN kevesebb, mint 1,5‑szeresére, illetve a transzamináz érték az IULN kevesebb, mint 2,5‑szeresére csökken. Az imatinib‑terápia ekkor csökkentett napi dózisokkal folytatható. Felnőttek esetében a dózis napi 400 mg‑ról 300 mg‑ra, vagy 600 mg‑ról 400 mg‑ra, vagy 800 mg‑ról 600 mg‑ra, gyermekeknél pedig 340 mg/m2/napról 260 mg/m2/napra csökkentendő.

*Hematológiai mellékhatások*

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

Dózismódosítás neutropeniában és thrombocytopeniában:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (kezdő dózis 100 mg) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Indítsa újra az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal. |
| MDS/MPD (kezdő dózis 400 mg)  HES/CEL (400 mg‑os dózis) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Indítsa újra az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib‑kezelést 300 mg‑ra csökkentett dózissal indítsa újra. |
| Gyermek- és serdülőkori krónikus fázisú CML (340 mg/m2 dózisban) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Folytassa az imatinib‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott dózissal.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib‑kezelést 260 mg‑ra csökkentett adaggal folytassa. |
| CML blasztos krízisben, és Ph+ALL‑ben (kezdő dózis: 600 mg) | aANC < 0,5 × 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 × 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeni összefügg‑e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinb dózisát 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten keresztül fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC ≥1 × 109/l és a thrombocytaszám ≥20 × 109/l lesz, majd folytassa a kezelést 300 mg‑mal. |
| Gyermek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő dózis: 340 mg/m2) | ANC < 0,5 × 109/l  és/vagy thrombocytaszám <10 × 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopenia összefügg‑e a leukaemiával (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib dózisát 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten át fennmarad, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át fennmarad és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥20 × 109/l értéket, majd folytassa a kezelést 200  mg/m2 dózissal. |
| DFSP (400 mg‑os dózis) | ANC <1,0 × 109/l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 109/l | 1. Állítsa le az imatinib‑kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 × 109/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 × 109/l értéket.  2. Az imatinib‑kezelést 600 mg‑mal indítsa újra.  3. Ha az ANC ismét <1,0 × 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a kezelést 400 mg‑ra csökkentett imatinib dózissal indítsa újra. |
| ANC = abszolút neutrofilszám | | |
| ’a’ legalább egy hónapos kezelés után következik be | | |

Különleges betegcsoportok

*Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél:* 2 éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD‑ben, DFSP‑ben, illetve HES/CEL‑ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

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

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

A májkárosodás osztályozása:

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

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

ASAT = aszpartát‑aminotranszferáz

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

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

Az alkalmazás módja

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

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

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

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

**4.3 Ellenjavallatok**

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

Szójával vagy mogyoróval szembeni túlérzékenység.

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

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

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

Hypothyreosis

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

Hepatotoxicitás

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

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

Folyadékretenció

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

Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

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

Gastrointestinalis vérzés

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

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

Tumor lízis szindróma

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

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Actavis kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Actavis kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

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

Thromboticus microangiopathia

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

Laboratóriumi vizsgálatok

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

Segédanyagok

*Lecitin (szója)*

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

*Nátrium*

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

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

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

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikáns mértékben csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg‑os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétele a Cmax‑, valamint az AUC0-∞‑értékeiben sorrendben legalább 54%, ill. 74%‑os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC‑értéke 73%‑kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. Rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és imatinib egyidejű adása kerülendő.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja

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

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

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

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

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

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

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes korú nők

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

Terhesség

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

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

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

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások két kivételtől eltekintve, minden indikáció esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML‑es, mint a GIST betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett ¾ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és mindkettő 1 betegnél. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. tumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban (> 10%) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes oedema, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az oedemák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az imatinib dózisának csökkentésével kezelhetők voltak.

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

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

Mellékhatások

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

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

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

**1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| *Nem gyakori:* | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia1, sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis |
| *Ritka:* | Gombafertőzés |
| *Nem ismert:* | Hepatitis B reaktiváció\* |
| **Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)** | |
| *Ritka:* | Tumor lízis szindróma |
| *Nem ismert* | Tumorvérzés/tumornecrosis\* |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nem ismert* | Anafilaxiás sokk\* |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | |
| *Nagyon gyakori:* | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia |
| *Gyakori:* | Pancytopenia, febrilis neutropenia |
| *Nem gyakori:* | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia |
| *Ritka:* | Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Anorexia |
| *Nem gyakori:* | Hypokalaemia, étvágynövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| *Ritka:* | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia |
| **Pszichiátriai kórképek** | |
| *Gyakori:* | Insomnia |
| *Nem gyakori:* | Depresszió, csökkent libidó, szorongás |
| *Ritka:* | Zavart állapot |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Fejfájás2 |
| *Gyakori:* | Szédülés, paraesthesia, az ízérzés zavarai, hypaesthesia |
| *Nem gyakori:* | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés |
| *Ritka:* | A koponyaűri nyomásfokozódás, convulsio, opticus neuritis |
| *Nem ismert* | Cerebralis oedema\* |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | |
| *Gyakori:* | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya‑bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás |
| *Nem gyakori:* | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaoedema, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma |
| *Ritka:* | Cataracta, glaucoma, papillaoedema |
| *Nem ismert* | Üvegtesti vérzés\* |
| **A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei** | |
| *Nem gyakori:* | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség3, tüdőoedema |
| *Ritka:* | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem |
| *Nem ismert* | Pericarditis\*, szívtamponád\* |
| **Érbetegségek és tünetek4** | |
| *Gyakori:* | Kipirulás, vérzés |
| *Nem gyakori:* | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud‑jelenség |
| *Nem ismert* | Thrombosis/embolia\* |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés |
| *Nem gyakori:* | Pleuralis folyadékgyülem5, pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis |
| *Ritka:* | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés |
| *Nem ismert* | Akut légzési elégtelenség11\*, interstitialis tüdőbetegség\* |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom6 |
| *Gyakori:* | Flatulentia, haspuffadás, gastro‑oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis |
| *Nem gyakori:* | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés7, eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis |
| *Ritka:* | Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség |
| *Nem ismert* | Ileus/bélelzáródás\*, gastrointestinalis perforáció\*, diverticulitis\*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)\* |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | |
| *Gyakori:* | A májenzimek szintjének emelkedése |
| *Nem gyakori:* | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus |
| *Ritka:* | Májelégtelenség8, májnecrosis |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Periorbitalis oedema, dermatitis/ekzema/bőrkiütés |
| *Gyakori:* | Pruritus, arcoedema, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció |
| *Nem gyakori:* | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| *Ritka:* | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet‑szindróma), a körmök elszíneződése, angiooedema, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens‑Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) |
| *Nem ismert* | Palmo‑plantaris erythrodysaesthesia szindróma\*, lichenoid keratosis\*, lichen planus\*, toxicus epidermalis necrolysis\*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)\*, pseudoporphyria\* |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiát9, arthralgiát és a csontfájdalmat10 |
| *Gyakori:* | Ízületi duzzanat |
| *Nem gyakori:* | Izom- és ízületi merevség |
| *Ritka:* | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia |
| *Nem ismert* | Avascularis necrosis/csípő necrosis\*, retardált növekedés gyermekeknél \* |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés |
| *Nem ismert* | Krónikus veseelégtelenség |
| **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis oedema |
| *Ritka:* | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | |
| *Nagyon gyakori:* | Folyadékretenció és oedema, fáradékonyság |
| *Gyakori:* | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás |
| *Nem gyakori:* | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Testtömeg‑növekedés |
| *Gyakori:* | Testtömeg‑csökkenés |
| *Nem gyakori:* | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz‑szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz‑szint emelkedése, a vér alkalikus‑foszfatázszint emelkedése |
| *Ritka:* | A vér amilázszint emelkedése |

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

1. Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML‑ben, valamint GIST‑ben szenvedő betegeknél számoltak be.

2 A fejfájás a GIST‑ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.

3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML‑ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.

4 A kipirulás a GIST‑ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.

5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST‑ben, illetve transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC), mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST‑ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.

8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.

9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.

10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML‑ben, mint GIST‑ben szenvedő betegeknél.

11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű esetekről számoltak be.

*Laboratóriumi eltérések*

*Hematológia*

CML‑ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban folyamatosan jelen volt, és gyakoribbnak tűnt a magas, > 750 mg dózisok mellett (I. fázisú vizsgálat). A cytopeniák előfordulása azonban egyértelműen függött a betegség stádiumától, mivel 3. vagy 4. fokú neutropenia (ANC > 1,0 × 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 50 × 109/l) 4–6‑szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (sorrendben 59%‑64%, ill. 44%‑63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑ben a 4. fokú neutropenia (ANC < 0,5 × 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 10 × 109/l) a betegek sorrendben 3,6%‑ánál, illetve >1%‑ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama sorrendben 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib‑kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML‑es gyermekek esetében a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

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

*Biokémia*

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

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

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

*Hepatitis B reaktiváció*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A javasolt terápiás dózisnál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott.

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

Felnőttek

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

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

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein‑tirozinkináz inhibitor, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

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

Farmakodinámiás hatások

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

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

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

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

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

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

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

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

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

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

**2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML vizsgálatban**

|  |  |
| --- | --- |
|  | 0102 vizsgálat 38 hónapot felölelő adatai  Myeloid blasztos krízis  (n=260) |
|  | a betegek %‑a (CI 95%) |
| Hematológiai válasz1  Teljes hematológiai válasz (CHR)  Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)  Visszatérés a krónikus fázisba (RTC) | 31% (25,2‑36,8)  8%  5%  18% |
| Jelentős citogenetikai válasz2 | 15% (11,2‑20,4) |
| Teljes | 7% |
| (Igazolt3) [95% CI] | (2%) [0,6‑4,4] |
| Részleges | 8% |
| **1 A hematológiai válasz kritériumai (minden választ igazolni kell** ≥ **4 hét után):**  CHR: A 0102 számú vizsgálatban [ANC ≥ 1,5 × 109/l, thrombocyták ≥ 100 × 109/l, nincsenek blasztok a vérben, BM blasztok száma < 5% és nincs extramedullaris betegség]  NEL Ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de ANC ≥ 1 × 109/l és thrombocyták  ≥ 20 × 109/l  RTC < 15% BM és PB blasztok < 30% blasztok+promyelocyták BM‑ben és PB‑ben < 20% bazofilek PB‑ben, a lépet és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedullaris betegség.  BM = csontvelő, PB = perifériás vér  **2 Citogenetikai válasz kritériumai:**  A legfőbb válasz mind a teljes, mind a részleges válaszok kombinációja: teljes (0% Ph+ metafázisok), részleges (1‑35%)  3 Teljes citogenetikai válasz, amit az első csontvelő vizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második csontvelő citogenetikai értékelés igazol. | |

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

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

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

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL‑ben

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **3. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok**   |  |  | | --- | --- | | **ADE10 vizsgálat** | | | Előfázis | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5 napokon; CP 200 mg/m2 iv., a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon | | Remisszió indukció | DEX 10 mg/m2per os, a 6‑7., és a 13‑16. napokon; VCR 1 mg iv., a 7., 14. napon; IDA 8 mg/m2iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14., 15. napon; CP 500 mg/m2iv.(1 órás) az 1. napon; Ara‑ C 60 mg/m2iv., a 22‑25, és 29‑32. Napokon | | Konszolidációs terápia I, III, V | MTX 500 mg/m2iv. (24 órás), az 1. és a 15. napon; 6‑MP 25 mg/m2per os, az 1‑20. Napokon | | Konszolidációs terápia II, IV | Ara‑C 75 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑5. napokon; VM26 60 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑5. Napokon | | **AAU02 vizsgálat** | | | Indukciós terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2iv., az 1‑3. és 15‑16. napokon; VCR 2 mg összdózis iv., az 1., 8., 15., 22. napon; CP 750 mg/m2iv., az 1., 8. napon; prednizon 60 mg/m2per os, a 1‑7. napokon, és a 15‑21. napokon;  IDA 9 mg/m2per os az 1‑28. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara‑C 40 mg intrathecalisan, az 1., 8., 15. és 22. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. Napon | | Konszolidáció (*de novo* Ph+ ALL) | Ara‑C 1000 mg/m2/12 óra iv.(3 órás), az 1‑4. napokon; mitoxantron 10 mg/m2iv. a 3‑5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon; metilprednizolon 40 mg intrathecalisan, az 1. napon | | **ADE04 vizsgálat** | | | Előfázis | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; CP 200 mg/m2iv., a 3‑5. napokon; MTX 15 mg intrathecalisan, az 1. napon | | Indukciós terápia I | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; VCR 2 mg iv., a 6., 13., 20. napon; daunorubicin 45 mg/m2iv., a 6‑7. és a 13‑14. napon | | Indukciós terápia II | CP 1 g/m2iv. (1 órás), a 26. és a 46. napon;  Ara‑C 75 mg/m2iv. (1 órás), a 28‑31., 35‑38. és a 42‑45. napokon;  6‑MP 60 mg/m2per os, a 26‑46. napokon | | Konszolidációs terápia | DEX 10 mg/m2per os, az 1‑5. napokon; vindezin 3 mg/m2iv., az 1. napon; MTX 1,5 g/m2iv. (24 órás), az 1. napon; etopozid 250 mg/m2iv. (1 órás) a 4‑5. napokon;  Ara‑C 2 x 2 g/m2iv. (3 órás, 12 óránként), az 5. napon | | **AJP01 vizsgálat** | | | Indukciós terápia | CP 1.2 g/m2iv. (3 órás), az 1. napon; daunorubicin 60 mg/m2iv. (1 órás), az 1‑3. napokon; vincrisztin 1.3 mg/m2iv., az 1., 8., 15., 21. napon; prednizolon 60 mg/m2/nap per os | | Konszolidációs terápia | Váltó kemoterápiás kezelés: nagydózisú kemoterápia, MTX 1 g/m2iv. (24 órás), az 1. napon és Ara‑C 2 g/m2iv. (12 óránként), a 2‑3. napokon, 4 cikluson keresztül | | Fenntartó kezelés | VCR 1.3 g/m2iv., az 1. napon; prednizolon 60 mg/m2per os, az 1‑5. Napokon | | **AUS01 vizsgálat** | | | Indukciós‑ konszolidációs terápia | Hyper‑CVAD rezsim: CP 300 mg/m2iv. (3 órás, 12 óránként), az 1‑3. napokon; vinkrisztin 2 mg iv., a 4. és a 11. napon; doxorubicin 50 mg/m2iv. (24 órás), a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1‑4. és a 11‑14. napokon, váltva az 1. napon adott MTX 1 g/m2 iv. (24 órás) kezeléssel, Ara‑C 1 g/m2 iv. (2 órás, 12 óránként), a 2‑3. napokon (összesen 8 kezelés) | | Fenntartó kezelés | VCR 2 mg iv. havonta, 13 hónapon keresztül; prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napon keresztül, 13 hónapig | | Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.  . | | | Ara‑C: citozin‑arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6‑MP: 6‑merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; iv.: intravénás alkalmazás | | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| 1. konszolidációs blokk  (3 hét) | VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  Ifoszfamid (1,8 g/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  MESNA (360 mg/m2/dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1‑5. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 6‑15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap |
| 2. konszolidációs blokk  (3 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap  ARA‑C (3 g/m2/dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 4‑13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után |
| 1. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 1. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43. 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| 2. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 2. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43., 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  1–4. Ciklus | MTX (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap  VCR (1,5 mg/m2, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 8‑28. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  CPM (300 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  MESNA iv., 29‑33. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 34‑43. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  5. ciklus | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)  12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van  18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van  VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 11‑56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6‑10. napja alatt a 6‑MP adását abba kell hagyni. A 6‑MP‑t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  6‑12. ciklus | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 1‑56. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |

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

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

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

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD‑ben

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

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

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

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

Klinikai vizsgálatok HES/CEL‑ben

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

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

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

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

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

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

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

Felszívódás

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

Eloszlás

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

Biotranszformáció

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

Az imatinib és az N‑demetil metabolit együttesen képezik a keringő radioaktivitás (AUC0-48h) körülbelül 65%‑át. A többi kisszámú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

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

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

Elimináció

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

Farmakokinetika a plazmában

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a t1/2 körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib dózisok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5‑szeres volt.

Populációs farmakokinetika

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

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

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

Károsodott szervműködés

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

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

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tablettamag:

mikrokristályos cellulóz (E460),

kopovidon,

kroszpovidon,

nátrium‑sztearil‑fumarát

hidrofób, kolloid szilícium dioxid,

vízmentes, kolloid szilícium dioxid,

Tablettabevonat:

részben hidrolizált polivinil‑alkohol,

talkum,

sárga vas‑oxid (E172).

titán‑dioxid (E171),

vörös vas‑oxid (E172),

lecitin (szója) (E322)

xantángumi (E415)

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

2 év

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

21 hónap

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Al/PVC/Aclar buborékcsomagolás. Buborékcsomagolásonként 10 db tabletta.

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

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

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Izland

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

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

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

**II. MELLÉKLET**

1. **A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

1. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
2. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

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

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

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

* **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

1. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

50 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula

90 db kemény kapszula

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/825/001 30  kapszula

EU/1/13/825/002 90  kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 50 mg

* 1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

* 1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

24 db kemény kapszula

48 db kemény kapszula

60 db kemény kapszula

96 db kemény kapszula

120 db kemény kapszula

180 db kemény kapszula

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/825/003 24 kapszula

EU/1/13/825/004 48 kapszula

EU/1/13/825/019 60 kapszula

EU/1/13/825/005 96 kapszula

EU/1/13/825/006 120 kapszula

EU/1/13/825/007 180 kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 100 mg

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

400 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db kemény kapszula

30 db kemény kapszula

60 db kemény kapszula

90 db kemény kapszula

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/825/020 10 kapszula

EU/1/13/825/021 30 kapszula

EU/1/13/825/022 60 kapszula

EU/1/13/825/023 90 kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 400 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18 EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Actavis logó]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Actavis logó]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Actavis logó]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Lecitint (szója) (E322) taralmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db filmtabletta

20 db filmtabletta

30 db filmtabletta

60 db filmtabletta

90 db filmtabletta

120 db filmtabletta

180 db filmtabletta

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/825/008 10  tabletta

EU/1/13/825/009 20  tabletta

EU/1/13/825/010 30  tabletta

EU/1/13/825/011 60  tabletta

EU/1/13/825/012 90  tabletta

EU/1/13/825/013 120  tabletta

EU/1/13/825/014 180  tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 100 mg

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**DOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

400 mg imatinib (mezilát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Lecitint (szója) (E322) taralmaz.

További információkért olvassa el a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db filmtabletta

30 db filmtabletta

60 db filmtabletta

90 db filmtabletta

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Izland

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/825/015 10  tabletta

EU/1/13/825/016 30  tabletta

EU/1/13/825/017 60  tabletta

EU/1/13/825/018 90  tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Actavis 400 mg

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

1. **EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC {szám}

SN {szám}

NN {szám}

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Actavis logó]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

[Actavis logó]

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Imatinib Actavis 50 mg kemény kapszula**

imatinib

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

**Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:**

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

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

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

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

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

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

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

- **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

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

**2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt**

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

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

**Ne szedje az Imatinib Actavis‑t:**

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

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

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

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

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

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

**Gyermekek és serdülők**

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

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

**Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**Az Imatinib Activis nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

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

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

**Mennyi Imatinib Actavis‑t kell bevennie?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

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

* **Ha CML miatt kezelik:**

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

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

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

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

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

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

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

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

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

**Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Ha az előírtnál több Imatinib Actavis‑t vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis‑t**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

**Nagyon gyakori** (10‑ből 1‑nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
* Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemen belüli vérzés.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium‑mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

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

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

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

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

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

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

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

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?**

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

**Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

A kapszula világossárga port tartalmaz.

*Kiszerelések:*

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Izland

**Gyártó**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Románia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Imatinib Actavis 100 mg kemény kapszula**

imatinib

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

**Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:**

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

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

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

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

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

**Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

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

- **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

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

**2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt**

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

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

**Ne szedje az Imatinib Actavis‑t:**

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

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

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

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

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

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

**Gyermekek és serdülők**

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

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

**Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**Az Imatinib Activis nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

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

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

**Mennyi Imatinib Actavis‑t kell bevennie?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

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

* **Ha CML miatt kezelik:**

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

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

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

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

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

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

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

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

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

**Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Ha az előírtnál több Imatinib Actavis‑t vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis‑t**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

**Nagyon gyakori** (10‑ből 1‑nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
* Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemen belüli vérzés.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium‑mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

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

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

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

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

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

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

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

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?**

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

**Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

A kapszula világossárga port tartalmaz.

*Kiszerelések:*

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Izland

**Gyártó**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Románia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Imatinib Actavis 400 mg kemény kapszula**

imatinib

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

**Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:**

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

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

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

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

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

**Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

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

- **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

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

**2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt**

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

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

**Ne szedje az Imatinib Actavis‑t:**

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

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

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

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

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

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

**Gyermekek és serdülők**

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

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

**Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**Az Imatinib Activis nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

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

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

**Mennyi Imatinib Actavis‑t kell bevennie?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

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

* **Ha CML miatt kezelik:**

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

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

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

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

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

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

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

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

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

**Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Ha az előírtnál több Imatinib Actavis‑t vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis‑t**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

**Nagyon gyakori** (10‑ből 1‑nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
* Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemen belüli vérzés.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium‑mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

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

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

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

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

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

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

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

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?**

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

**Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

A kapszula világossárga port tartalmaz.

*Kiszerelések:*

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

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Izland

**Gyártó**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Románia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Imatinib Actavis 100 mg filmtabletta**

imatinib

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

**Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:**

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

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

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

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

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

**Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

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

- **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

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

**2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt**

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

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

**Ne szedje az Imatinib Actavis‑t**

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

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

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

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

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

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

**Gyermekek és serdülők**

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

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

**Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**Az Imatinib Actavis (szója) lecitint tartalmaz**

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

**Az Imatinib Activis nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

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

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

**Mennyi Imatinib Actavis‑t kell bevennie?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

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

* **Ha CML miatt kezelik:**

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

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

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

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

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

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

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

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

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

**Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

* **Az Imatinib Actavis‑t étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Actavis szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
* **A tablettát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

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

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

**Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Ha az előírtnál több Imatinib Actavis‑t vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis‑t**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

**Nagyon gyakori** (10‑ből 1‑nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
* Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemen belüli vérzés.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium‑mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

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

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

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

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

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

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

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

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?**

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

**Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

*Kiszerelések:*

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Izland

**Gyártó**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Románia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Imatinib Actavis 400 mg filmtabletta**

imatinib

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

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

2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

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

**Az Imatinib Actavis az alábbiak kezelésére alkalmazható:**

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

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

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

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

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

**Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Actavis az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

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

- **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Actavis ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

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

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

**2. Tudnivalók az Imatinib Actavis szedése előtt**

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

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

**Ne szedje az Imatinib Actavis‑t**

* ha allergiás az imatinibre, szójára, mogyoróra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

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

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

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Actavis szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

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

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

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

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

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

**Gyermekek és serdülők**

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

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

**Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Actavis**

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

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**Az Imatinib Actavis (szója) lecitint tartalmaz**

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

**Az Imatinib Activis nátriumot tartalmaz**

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

**3. Hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

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

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

**Mennyi Imatinib Actavis‑t kell bevennie?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

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

* **Ha CML miatt kezelik:**

Az ajánlott kezdő adag 600 mg, amit naponta **egyszer,** egy darab 400 mg‑os, valamint két darab 100 mg‑os tabletta formájában kell bevennie.

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

Ha az Ön napi adagja 800 mg (2 tabletta), akkor egy tablettát kell bevennie reggel és egy tablettát este.

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

A kezdő adag 600 mg, amit egy db 400 mg‑os, plusz 2 db 100 mg‑os tabletta formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

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

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

Az adag napi 800 mg (2 tabletta), amit reggel egy db tabletta és este egy db tabletta formájában kell bevennie.

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

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

**Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Actavis‑t?**

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

[Kizárólag az Imatinib Actavis 100 mg tablettára vonatkozóan]

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

A tabletta egyenlő adagokra osztható.

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

* Minden 400 mg‑os tablettához körülbelül 200 ml folyadékot használjon.
* Az oldatot addig keverje egy kanállal, amíg a tabletták teljesen fel nem oldódnak.
* Amint a tabletták feloldódtak, az egész pohár tartalmát igya meg. A feloldódott tabletta maradványai rátapadhatnak a pohár falára.

**Mennyi ideig kell szednie az Imatinib Actavis‑t?**

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

**Ha az előírtnál több Imatinib Actavis‑t vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Actavis‑t**

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

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

**Nagyon gyakori** (10‑ből 1‑nél több beteget érinthetnek) **vagy gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

**Nem gyakori** (100‑ból legfeljebb1 beteget érinthetnek) **vagy ritka** (1000‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Bőrkiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrproblémákra utaló jelek).
* Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszeri problémákra utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veseproblémákra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemen belüli vérzés.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium‑mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhproblémákra utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint, a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

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

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

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

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

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

**Gyakori** (10‑ből legfeljebb1 beteget érinthetnek)**:**

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

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

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

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Imatinib Actavis‑t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

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

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

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

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz az Imatinib Actavis?**

* A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). Minden egyes tabletta 400 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
* Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz, kopovidon, kroszpovidon, nátrium‑sztearil‑fumarát, (kolloid hidrofób és kolloid vízmentes) szilícium‑dioxid, részben hidrolizált polivinil‑alkohol, talkum, sárga vas‑oxid (E172), titán‑dioxid (E171), vörös vas‑oxid (E172), (szója) lecitin (E322), xantángumi (E415).

**Milyen az Imatinib Actavis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

*Kiszerelések:*

A tabletták 10, 30, 60 vagy 90 filmtablettát tartalmazó alumínium buborékcsomagolásban kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78,

Hafnarfjörður

Izland

**Gyártó**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Románia

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

|  |  |
| --- | --- |
| **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 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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