

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter
Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg imatinib (som mesilat).
Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg imatinib (som mesilat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter

Brun-orange, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med 'IM' og 'T1' på hver sin side af delekærven på den ene side, jævne på den anden side.

Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter

Brun-orange, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med 'IM' og 'T2' på hver sin side af delekærven på den ene side, jævne på den anden.

Formålet med delekærven er ikke at kunne brække tabletten over.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Imatinib Accord er indiceret til behandling af

- voksne og børn med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML), for hvilke knoglemarvstransplantation ikke anses for førstevalgsbehandling.
- voksne og børn med Ph+ CML i kronisk fase efter manglende effekt af alfa-interferonbehandling, eller i accelereret fase eller blastkrise.
- voksne og børn patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL) integreret med kemoterapi.
- voksne patienter med Ph+ ALL med tilbagefald eller refraktær sygdom som monoterapi.
- voksne patienter med myelodysplastisk syndrom/myeloproliferative sygdomme (MDS/MPD) som er forbundet med platelet-derived growth factor receptor-omlejring (PDGFR-omlejring).
- voksne patienter med refraktært hypereosinophil syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukæmi (CEL) med FIP1L1-PDGFR α -omlejring.

Effekten af imatinib på resultatet af knoglemarvstransplantation er ikke blevet bestemt.

Imatinib Accord er indiceret til

- behandling af voksne patienter med Kit (CD 117) positiv, inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale bindevævstumorer (GIST).
- adjuverende behandling af voksne patienter, som har signifikant risiko for tilbagefald efter resektion af Kit (CD117)-positiv GIST. Patienter, der har lav eller meget lav risiko for tilbagefald, bør ikke få adjuverende behandling.

- behandling af voksne patienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) og voksne patienter med residiverende og/eller metastaserende DFSP som ikke er tilgængelig for kirurgi.

Imatinibs effekt er hos voksne og børn baseret på generelle hæmatologiske og cytogene responsrater og progressionsfri overlevelse ved CML, på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater ved Ph+ ALL, MDS/MPD, på hæmatologiske responsrater ved HES/CEL, på objektive responsrater hos voksne med inoperabel og/eller metastaserende GIST og DFSP samt på recidivfri overlevelse i adjuverende GIST. Der er kun begrænset erfaring med imatinib hos patienter med MDS/MPD forbundet med PDGFR-omlejring (se pkt 5.1). Med undtagelse af nyligt diagnosticerede patienter med CML i kronisk fase, er der ikke gennemført kontrollerede undersøgelser, der har vist klinisk bedring eller øget overlevelse ved disse sygdomme.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter med maligne hæmatologiske lidelser og/eller maligne sarkomer eller som passende.

Dosering ved CML hos voksne patienter

Den anbefalede dosis af imatinib er 400 mg/dag til voksne patienter med CML i kronisk fase. CML i kronisk fase defineres ved, at alle følgende kriterier er opfyldt: blaster <15 % i blod og knoglemarv, perifere blodbasofiltal <20%, trombocytetal > 100 x 10⁹ /l.

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter i accelereret fase. Accelereret fase defineres som tilstedeværelse af én eller flere af følgende: blaster ≥15 %, men <30 % i blod eller knoglemarv, blaster plus promyelocytter ≥30 % i blod eller knoglemarv (hvilket giver <30 % blaster), perifere blodbasofiltal ≥20 %, trombocytetal <100 x 10⁹/l uafhængigt af behandlingen.

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter i blastkrise. Blastkrise defineres som ≥30 % blaster i blod eller knoglemarv eller ekstramedullær sygdom ud over hepatosplenomegali.

Behandlingsvarighed: I kliniske undersøgelser fortsattes behandling med imatinib indtil sygdomsprogression. Effekt af seponering af behandling efter opnåelse af komplet cytogenetisk respons er ikke undersøgt.

Dosisøgninger fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg til patienter med CML i kronisk fase, eller fra 600 mg til maksimalt 800 mg (givet som 400 mg 2 gange daglig) til patienter i accelereret fase eller i blastkrise kan, hvis der ikke opstår svære bivirkninger og svær ikke-leukæmi-relateret neutropeni eller trombocytopeni, overvejes i følgende tilfælde: Sygdomsprogression (til enhver tid), udeblivende tilfredsstillende hæmatologisk respons efter mindst 3 måneders behandling, udeblivende opnåelse af cytogenetisk respons efter 12 måneders behandling, samt hvis tidligere hæmatologisk og/eller cytogenetisk respons ikke genopnås. Patienterne bør, på baggrund af risikoen for øget bivirkningsincidens ved højere doser, monitoreres tæt efter dosistitrering.

Dosering ved CML hos børn og unge

Dosering til børn og unge bør baseres på legemsoverfladeareal (mg/m²). Der anbefales en dosering på 340 mg/m² daglig til børn og unge med CML i kronisk fase og i fremskredne faser (må ikke overskride en total dosering på 800 mg). Behandlingen kan gives én gang daglig eller alternativt deles i to - én dosis om morgenen og én om aftenen. De aktuelle dosisbefalinger er baseret på et lille antal pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Der er ingen erfaringer med behandling af børn under 2 år.

Dosisøgning fra 340 mg/m² daglig til 570 mg/m² daglig (uden at overstige total dosis på 800 mg) kan overvejes hos børn og unge ved fravær af alvorlige bivirkninger og svær ikke-leukæmi-relateret neutropeni eller trombocytopeni ved følgende omstændigheder: sygdomsprogression (på ethvert tidspunkt); hvis der ikke er opnået tilfredsstillende hæmatologisk respons efter mindst 3 måneders behandling; hvis der ikke er opnået cytogenetisk respons efter 12 måneders behandling; eller ved tab af tidligere opnået hæmatologisk og/eller cytogenetisk respons. Patienterne bør monitoreres tæt under

dosiseskaleringen, da der er mulighed for øget forekomst af bivirkninger ved højere doseringer.

Dosering ved Ph+ ALL hos voksne patienter

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter med Ph+ ALL. Gennem alle faser af omsorgen bør behandlingen overvåges af hæmatologiske eksperter, som er ansvarlige for denne sygdom.

Behandlingsskema: Eksisterende data har vist, at imatinib er effektiv og sikker ved administration af 600 mg/dag i kombination med kemoterapi i induktionsfasen, i konsoliderings- og vedligeholdelsesfaser af kemoterapi (se pkt. 5.1) brugt i behandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Ph+ALL. Varigheden af behandling med imatinib kan variere med det valgte behandlingsprogram, men generelt har længere eksponering for imatinib givet de bedste resultater.

Imatinib monoterapi med 600 mg/dag er sikker og effektiv hos voksne patienter med recidiverende eller refraktiv Ph+ALL, og kan gives indtil der sker sygdomsprogression.

Dosering ved Ph+ ALL hos børn og unge

Dosering hos og unge børn bør baseres på legemsoverflade (mg/m²). Der anbefales en dosis på 340 mg/m² dagligt til børn og unge med Ph+ ALL (totaldosis på 600 mg må ikke overskrides).

Dosering ved MDS/MPD

Den anbefalede dosis af Imatinib Accord er 400 mg/dag til voksne patienter med MDS/MPD.

Behandlingsvarighed: I det eneste kliniske studie, der er udført indtil nu, fortsattes behandlingen med imatinib indtil sygdomsprogression (se pkt. 5.1). På opfølgningstidspunktet var medianen for behandlingstiden 47 måneder (24 dage – 60 måneder).

Dosering ved HES/CEL

Den anbefalede dosis af Imatinib Accord er 100 mg/dag til voksne patienter med HES/CEL.

Dosisøgning fra 100 mg til 400 mg kan overvejes, hvis der ikke er observeret bivirkninger, og respons på behandlingen vurderes som værende utilstrækkeligt.

Behandling bør fortsættes, så længe patienten har gavn af det.

Dosering ved GIST

Den anbefalede dosis af Imatinib Accord er 400 mg/dag til voksne patienter med inoperable og/eller metastaserende maligne GIST.

Der findes begrænsede data vedrørende effekt af dosisøgning fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg hos patienter, der oplever bedring ved den lavere dosis (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarighed: I kliniske undersøgelser med GIST-patienter, blev behandling med imatinib fortsat indtil sygdomsprogression. På analysetidspunktet var behandlingsvarighedsmedianen 7 måneder (7 dage til 13 måneder). Effekt af seponering efter opnåelse af respons er ikke undersøgt.

Den anbefalede dosis af Imatinib Accord er 400 mg/dag for adjuverende behandling af voksne efter resektion af GIST. Optimal behandlingsvarighed er endnu ikke fastlagt. Behandlingsvarigheden i det kliniske forsøg, der ligger til grund for denne indikation, var 36 måneder (se pkt. 5.1).

Dosering ved DFSP

Den anbefalede dosis af imatinib er 800 mg/dag til voksne patienter med DFSP.

Dosisjustering i forbindelse med bivirkninger

Ikke-hæmatologiske bivirkninger

Hvis der opstår alvorlige ikke-hæmatologiske bivirkninger ved behandling med imatinib, skal behandlingen seponeres, indtil bivirkningerne er ophørt. Alt efter bivirkningernes sværhedsgrad kan

behandlingen derefter genoptages.

Hvis der opstår stigninger i bilirubin $>3 \times \text{IULN}$ (institutional upper limit of normal) eller i levertransaminaser $>5 \times \text{IULN}$, skal imatinib seponeres indtil bilirubinniveauerne er faldet til $<1,5 \times \text{IULN}$ og transaminaseniveauer til $<2,5 \times \text{IULN}$. Behandling med imatinib kan da genoptages ved reduceret daglig dosis. Hos voksne bør dosis reduceres fra 400 til 300 mg eller fra 600 til 400 mg, eller fra 800 mg til 600 mg, og hos børn og unge fra 340 til 260 mg/m²/dag.

Hæmatologiske bivirkninger

I tilfælde af svær neutropeni og trombocytopeni anbefales dosisreduktion eller seponering af behandlingen, som angivet i nedenstående tabel:

Dosisjusteringer på grund af neutropeni og trombocytopeni

HES/CEL (start dosering 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seponer Imatinib Accord indtil ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Genoptag Imatinib Accord-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger).
CML i kronisk fase, MDS/MPD og GIST (startdosis 400 mg) HES/CEL (ved 400 mg dosis)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seponer Imatinib Accord indtil ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Genoptag Imatinib Accord-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger). 3. I tilfælde af recidiverende ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$, gentag trin 1 og genoptag behandling med Imatinib Accord i en reduceret dosis på 300 mg.
Børn med CML i kronisk fase (ved en dosis på 340 mg/m ²)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Seponer Imatinib Accord indtil ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Genoptag Imatinib Accord-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger). 3. I tilfælde af recidiverende ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$, gentag trin 1 og genoptag behandling med Imatinib Accord i en reduceret dosis på 260 mg/m².
CML i accelereret fase og blastkrise og Ph+ ALL (startdosis 600 mg)	^a ANC $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marv-aspirat eller biopsi). 2. Hvis cytopeni ikke er leukæmi-relateret, reducer Imatinib Accord-dosis til 400 mg. 3. Hvis cytopeni vedvarer i 2 uger, reducer dosis yderligere til 300 mg. 4. Hvis cytopeni vedvarer i 4 uger og stadig ikke er leukæmi-relateret, seponér Imatinib Accord-behandling indtil ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$ og genoptag herefter behandlingen med 300 mg.

Børn med CML i accelereret fase og blaskrise (startdosis 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eller trombocytter < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marv-spirat eller biopsi). 2. Hvis cytopeni ikke er leukæmi-relateret, reducer Imatinib Accord-dosis til 260 mg/m². 3. Hvis cytopeni vedvarer i 2 uger, reducer dosis yderligere til 200 mg/m². 4. Hvis cytopeni vedvarer i 4 uger og stadig ikke er leukæmi-relateret, seponér Imatinib Accord-behandlingen indtil ANC ≥ 1,0 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 20 x 10⁹/l og genoptag behandling med 200 mg/m².
DFSP (ved 800 mg dosis)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eller trombocytter < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stop Imatinib Accord indtil ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Genoptag behandling med Imatinib Accord 600 mg. 3. I tilfælde af tilbagevenden af ANC < 1,0 x 10⁹/l og/eller trombocytter < 50 x 10⁹/l, gentages trin 1 og Imatinib Accord reintroduceres med nedsat dosering på 400 mg.
ANC = fuldstændigt antal neutrofilocytter ^a opstået efter mindst 1 måneds behandling		

Specielle populationer

Leverinsufficiens: imatinib metaboliseres primært i leveren. Patienter med mild, moderat eller svær nedsat leverfunktion bør gives den mindste anbefalede dosis på 400 mg daglig. Dosis kan reduceres ved intolerance (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Klassificering af nedsat leverfunktion:

Nedsat leverfunktion	Leverfunktionstest
Mild	Total bilirubin: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (kan være normal eller <ULN hvis total bilirubin er >ULN)
Moderat	Total bilirubin: >1,5–3,0 ULN ASAT: alt
Svær	Total bilirubin: >3–10 ULN ASAT: alt

ULN = laboratoriets øvre normalgrænse

ASAT = aspartataminotransferase

Nedsat nyrefunktion: Patienter med nedsat nyrefunktion eller i dialyse bør gives den mindste anbefalede dosis på 400 mg dagligt som startdosis. Forsigtighed anbefales dog hos disse patienter. Dosis kan reduceres, hvis den ikke tolereres. Hvis dosis tolereres, kan den øges ved manglende effekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre: imatinibs farmakokinetik er ikke specifikt undersøgt hos ældre. Der er ikke set signifikante aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle hos voksne patienter i kliniske afprøvninger, hvor mere end 20% patienter af de inkluderede patienter var over 65 år. Specifik dosisjustering er ikke nødvendig til ældre.

Pædiatrisk population: Der er ingen erfaring med behandling af børn under 2 år med CML og børn under 1 år med Ph+ ALL (se pkt. 5.1). Der er begrænset erfaring hos børn og unge med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Imatinibs sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL er ikke klarlagt i kliniske studier. De foreliggende publicerede data er opsummeret i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Den ordinerede dosis bør administreres oralt sammen med et måltid og et stort glas vand for at minimere risikoen for gastrointestinale irritationer. Doser på 400 mg og 600 mg bør administreres 1 gang daglig, mens daglige doser på 800 mg bør administreres som 400 mg 2 gange daglig, én dosis om morgnen og én dosis om aftenen.

Til patienter (børn), der ikke er i stand til at synke tabletterne, kan indholdet opløses i et glas almindeligt vand eller æblejuice. Det nødvendige antal tabletter skal placeres i en drik af passende volumen (ca. 50 ml til en 100 mg tablet og 200 ml til en 400 mg tablet) og omrøres med en ske. Suspensionen skal administreres straks efter fuldstændig opløsning af tablettene/tabletterne.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når imatinib administreres sammen med andre lægemidler, er der risiko for lægemiddelinteraktioner.. Der bør udvises forsigtighed, når imatinib tages sammen med proteasehæmmere, azol-antimykotika, bestemte makrolider (se pkt. 4.5), CYP3A4 substrater med et snævert terapeutisk vindue (f.eks. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) eller warfarin og andre coumarin-derivater (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af imatinib og lægemidler, der inducerer CYP3A4 (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller *Hypericum perforatum*, også kendt som prikbladet perikum) kan signifikant reducere følsomheden over for imatinib, og dermed potentielt øge risikoen for terapeutisk svigt. Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4 induktorer og imatinib bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Hypothyroidisme

Kliniske tilfælde af hypothyroidisme er rapporteret hos patienter, der har fået foretaget thyroidektomi, og som er i levothyroxin-erstatningsterapi samtidig med imatinib-behandling (se pkt. 4.5). Thyroid-stimulerende hormon (TSH)-niveauer bør følges nøje hos sådanne patienter.

Hepatotoksicitet

Imatinib metaboliseres primært i leveren, og kun 13% udskilles via nyrerne. Hos patienter med nedsat leverfunktion (let, moderat eller svær) bør perifere blodtal og leverenzymmer monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Det bør bemærkes, at GIST-patienter kan have levermetastaser, hvilket kan medføre leverinsufficiens.

Tilfælde af leverskade, inklusive leversvigt og levernekrose er blevet observeret med imatinib. Når imatinib kombineres med højdosis kemoterapi, ses en øget forekomst af alvorlige leverreaktioner. Nøje monitoring af leverfunktionen skal udføres i tilfælde, hvor imatinib kombineres med kemoterapiregimer, som også vides at være forbundet med leverdysfunktion (se pkt. 4.5 og 4.8).

Væskeretention

Hos ca. 2,5% af nyligt diagnosticerede CML-patienter i behandling med imatinib er der rapporteret tilfælde af svær væskeretention (pleuraeksudat, ødem, pulmonalt ødem, ascites, perifert ødem). Det anbefales derfor stærkt, at patienterne vejes jævnlige. Uventede, hurtige vægtstigninger bør undersøges nøje, og om nødvendigt bør understøttende terapi indledes, og relevante indgreb foretages. Der er i kliniske undersøgelser set øget incidens af disse hændelser hos ældre og hos patienter med hjertesygdom i anamnesen. Der bør derfor udvises forsigtighed hos patienter med kardiell dysfunktion.

Patienter med hjertesygdom

Patienter med hjertesygdom, risikofaktorer for hjerteinsufficiens eller nyreinsufficiens i anamnesen skal monitoreres omhyggeligt, og alle patienter, som har symptomer forenelige med hjerte- eller nyreinsufficiens, bør undersøges og behandles.

Hos patienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med skjult infiltration af HES celler i myokardiet, har der været isolerede tilfælde af carcinogent chok/dysfunktion af venstre ventrikel forbundet med HES celledegranulering ved initiering af imatinibterapi. Tilstanden blev rapporteret som værende reversibel ved indgift af systemiske steroider, understøttelse af kredsløbet og midlertidigt stop af imatinib. Da der er rapporteret tilfælde af hjertebivirkninger med imatinib, bør der foretages en nøje benefit/risk-vurdering hos HES/CEL-populationen før påbegyndelse af behandling.

Myelodysplastiske/myeloproliferative sygdomme med PDGFR-omlejring kan være forbundet med høje eosinofiltal. Undersøgelse hos en kardiolog, optagelse af ekkokardiogram og bestemmelse af serumtroponin bør derfor overvejes hos patienter med MDS/MPD, som har høje eosinofiltal, før der gives imatinib. Hvis en af disse undersøgelser viser abnormalitet, bør det overvejes at kombinere imatinib med profylaktisk brug af systemisk steroid (1-2 mg/kg) i en til to uger ved behandlingsstart.

Gastrointestinal blødning

I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST rapporteredes både gastrointestinale og intra-tumorale blødninger (se pkt. 4.8). Der er, baseret på tilgængelige data, ikke identificeret disponerende faktorer (for eksempel tumorstørrelse, tumorplacering, koagulationsforstyrrelser), der kan placere GIST-patienter i en højere risikogruppe for nogen af blødningstyperne. Da øget vaskularisering og blødningstendens er en del af det kliniske billede ved GIST, bør der hos alle patienter anvendes standardtiltag og -procedurer for monitorering og behandling af blødning.

Derudover er der efter markedsføring rapporteret *gastric antral vascular ecstasia* (GAVE), en sjælden form for gastrointestinal blødning, hos patienter med CML, ALL og andre sygdomme (se pkt. 4.8). Om nødvendigt kan det overvejes at ophøre med imatinib-behandling.

Tumorlysesyndrom

På grund af den mulige forekomst af tumorlysesyndrom (TLS) anbefales korrektion af klinisk signifikant dehydrering og behandling af forhøjede urinsyreniveauer før påbegyndelse af behandling med imatinib (se pkt. 4.8).

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med Imatinib Accord. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBV-positiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med Imatinib Accord er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Fototoksicitet

Eksposering for direkte sollys bør undgås eller minimeres på grund af risikoen for fototoksicitet, der er forbundet med behandling med imatinib. Patienter bør instrueres i at tage forholdsregler såsom at bære beskyttende tøj eller bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Trombotisk mikroangiopati

BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere (TKI'er) er blevet associeret med trombotisk mikroangiopati (TMA), herunder enkeltstående rapporter for imatinib (se pkt. 4.8). Hvis laboratorie- eller kliniske fund associeret med TMA forekommer hos en patient, som er i behandling med Imatinib Accord, skal

behandlingen seponeres og der skal foretages en grundig undersøgelse for TMA, inklusiv ADAMTS13-aktivitet og anti-ADAMTS13-antistofbestemmelse. Hvis niveauet af ADAMTS13-antistoffer er forøget samtidig med lav ADAMTS13-aktivitet, må behandlingen med Imatinib Accord ikke genoptages.

Laboratorieundersøgelser

Fuldstændige blodtællinger skal foretages jævnligt under behandling med imatinib. Behandling af CML-patienter med imatinib har været associeret med neutropeni eller trombocytopeni. Disse cypopenier opstår imidlertid sandsynligvis relateret til det sygdomsstadie, der behandles, og er hyppigere hos patienter med CML i accelereret fase eller blastkrise end hos patienter med CML i kronisk fase. Behandling med imatinib kan seponeres eller dosis kan reduceres, som anbefalet i pkt. 4.2.

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) bør monitoreres jævnligt hos patienter i imatinib-behandling.

Plasmaeksponeringen synes at være højere hos patienter med nedsat nyrefunktion end hos patienter med normal nyrefunktion, formentlig på grund af forhøjede plasmaniveauer af alpha-acid glucoprotein (AGP), et imatinib-bindende protein, hos disse patienter. Der bør anvendes mindste startdosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion. Startdoseringsen af imatinib kan reduceres, hvis den ikke tolereres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Langtidsbehandling med imatinib kan være forbundet med en klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen. Nyrefunktionen bør derfor vurderes før behandlingsstart med imatinib og monitoreres omhyggeligt under behandlingen med særligt fokus på patienter, der har risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis nedsat nyrefunktion observeres, skal passende håndtering og behandling i overensstemmelse med standard behandlingsguidelines iværksættes.

Pædiatrisk population

Der har været *case*-rapporter med væksthæmning hos børn og præ-teenagere, der fik imatinib. I et observationsstudie i den pædiatriske population med CML blev der rapporteret et statistisk signifikant fald (men med usikker klinisk relevans) i resultaterne for standardafvigelse af medianhøjde efter 12 og 24 måneders behandling i to små undergrupper, uanset pubertetsstatus og køn. Hos børn og unge, der er i behandling med imatinib, anbefales tæt monitorering af væksten (se pkt. 4.8).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aktive stoffer der kan **øge** plasmakoncentrationen af imatinib

Stoffer der hæmmer cytochrom P450 isoenzym CYP3A4-aktivitet (f.eks. proteasehæmmere som f.eks. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, nelfinavir, boceprevir; azol-antimykotika inklusiv ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; bestemte makrolider som f.eks. erythromycin, clarithromycin og telithromycin) kan nedsætte metabolismen og øge koncentrationen af imatinib. Der sås signifikant øgning i følsomhed for imatinib (gennemsnitlig C_{max} og AUC for imatinib steg med henholdsvis 26% og 40%) hos raske frivillige ved samtidig administration af enkeltdosis ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer). Forsigtighed bør udvises, når imatinib administreres sammen med hæmmere af CYP3A4-familien.

Aktive stoffer der kan **reducere** plasmakoncentrationen af imatinib

Stoffer, der inducerer CYP3A4-aktivitet (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon eller perikon (*Hypericum perforatum*)), kan signifikant reducere følsomheden for imatinib og dermed potentielt øge risikoen for terapeutisk svigt. Præbehandling med gentagne doser af rifampicin 600 mg efterfulgt af enkeltdosis imatinib 400 mg resulterede i fald i C_{max} og AUC_(0-∞) på mindst 54% og 74% af værdierne uden rifampicinbehandling. Lignende resultater blev observeret hos patienter med maligne gliomer behandlet med Imatinib samtidig med indtagelse af enzyminducerende antiepileptiske lægemidler (EIAEDs) som carbamazepin, oxcarbazepin og phenytoin. Plasma AUC for imatinib blev reduceret med 73% sammenlignet med patienter som ikke

blev behandlet med EIAEDs. Samtidig anvendelse af rifampicin eller andre stærke CYP3A4-induktorer og imatinib bør undgås.

Aktive stoffer hvis plasmakoncentration kan ændres af imatinib

Imatinib øger gennemsnitligt C_{max} og AUC af simvastatin (et CYP3A4-substrat) henholdsvis 2 og 3,5 gange, hvilket indikerer, at imatinib hæmmer CYP3A4. Forsigtighed tilrådes derfor, når imatinib administreres sammen med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk interval (f.eks. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel og quinidin). Imatinib kan øge plasmakoncentrationen af andre CYP3A4-metaboliserede lægemidler (for eksempel triazol-benzodiazepiner, dihydropyridin-calciumantagonister, visse HMG-CoA reduktasehæmmere, såsom statiner osv.).

På grund af kendt øget risiko for blødning i forbindelse med brug af imatinib (f.eks. hæmoragi) bør patienter med behov for antikoagulantia have heparin med lav molekylvægt eller standardheparin i stedet for coumarinderivater som warfarin.

In vitro hæmmer Imatinib cytochrom P450 isoenzym CYP2D6-aktivitet ved koncentrationer svarende til dem, der påvirker CYP3A4-aktivitet. 400 mg imatinib to gange daglig havde en inhibitorisk effekt på CYP2D6-medieret metoprololmetabolisme, som gav en stigning af C_{max} og AUC for metoprolol på cirka 23% (90% CI [1,16-1,30]). Dosisjustering ser ikke ud til at være nødvendigt, når imatinib administreres samtidig med CYP2D6-substrater. Forsigtighed tilrådes dog ved CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk vindue som f.eks. metoprolol. Hos patienter, der behandles med metoprolol, bør klinisk monitorering overvejes.

In vitro hæmmer imatinib O-glucuronidationen af paracetamol med en K_i -værdi på 58,5 mikromol/l. Denne hæmning er ikke observeret *in vivo* efter administrationen af 400 mg imatinib og 1 g paracetamol. Højere doser af imatinib og paracetamol er ikke blevet undersøgt.

Der rådes derfor til forsigtighed, når høje doser imatinib og paracetamol anvendes samtidig.

Plasmaeksponeringen af levothyroxin kan muligvis mindskes, når imatinib gives samtidig til thyreoidektomerede patienter (se pkt. 4.4). Det anbefales derfor at udvise forsigtighed. Mekanismen for den observerede interaktion er dog endnu ukendt.

Der er klinisk erfaring med administration af imatinib sammen med kemoterapi til patienter med Ph+ ALL, men specifikke interaktionsstudier mellem imatinib og kemoterapiregimer er ikke tilstrækkeligt karakteriseret. Bivirkninger af imatinib f.eks. hepatotoksicitet, myelosuppression eller andre kan øges. Det er rapporteret, at samtidig brug med L-asparaginase kan være associeret med øget hepatotoksicitet (se pkt. 4.8). Brug af imatinib i denne kombination kræver derfor særlig forsigtighed.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 15 dage efter ophør af behandlingen med Imatinib Accord.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af imatinib til gravide kvinder. Der har efter markedsføring været rapporter om spontane aborter og medfødte abnormaliteter hos spædbørn født af kvinder, som har taget imatinib. Dyreforsøg har dog påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for fostret er ukendt. Imatinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis imatinib anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er begrænset information om fordelingen af imatinib i modermælk. Studier i to ammende kvinder viste, at både imatinib og dets aktive metabolit kan blive udskilt i modermælk. Mælk/plasma ratio

undersøgt i en enkelt patient blev bestemt til at være 0,5 for imatinib og 0,9 for metabolitten, hvilket tyder på en større fordeling af metabolitten i modermælken. Den totale koncentration af imatinib og metabolitten og spædbørns maksimale daglige indtagelse af mælk taget i betragtning, er det forventet, at den totale eksponering er lav (~10% af den terapeutiske dosis). Da effekten af lavdosiseksponering af imatinib hos spædbarnet er ukendt, bør kvinder ikke amme under behandlingen og i mindst 15 dage efter ophør af behandlingen med Imatinib Accord.

Fertilitet

I prækliniske studier var fertiliteten hos han- og hunrotter ikke påvirket, selvom der blev observeret påvirkninger af reproduktionsparametre (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med patienter, der fik Imatinib Accord, og dets virkning på fertilitet og gametogenese. Patienter, får behandling med Imatinib Accord og er bekymrede for deres fertilitet, bør konsultere deres læge.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Patienter skal advares om, at de kan opleve bivirkninger som svimmelhed, sløret syn eller døsigthed under behandling med imatinib. Forsigtighed anbefales derfor, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofil

Patienter med fremskredne stadier af maligne lidelser kan frembyde en kompleks blanding af sygdomsbilleder, der kan gøre det svært at vurdere årsagen til bivirkninger på grund af prævalens og stor mangearthed af symptomer relateret til den underliggende sygdom, sygdommens progression og samtidig administration af adskillige lægemidler.

I kliniske undersøgelser i CML blev der hos 2% af nydiagnosticerede patienter, hos 2,4% af patienterne i sen kronisk fase efter svigtende interferonbehandling, hos 4% af patienterne i accelereret fase efter svigtende interferonbehandling og hos 5% af patienterne i blastkrise efter svigtende interferonbehandling observeret seponering af undersøgelsesmedicinen på grund af lægemiddelrelaterede bivirkninger. Hos 4% af GIST-patienterne blev undersøgelsesmedicinen seponeret på grund af lægemiddelrelaterede bivirkninger.

Bivirkningsmønsteret var, med 2 undtagelser, det samme ved alle indikationer. Der sås hyppigere myelosuppression hos CML-patienter end hos GIST-patienter, hvilket sandsynligvis skyldes primærsygdommen. I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST, oplevede 7 (5%) af patienterne CTC grad 3-4: gastrointestinale blødninger (3 patienter), intra-tumorale blødninger (3 patienter) eller begge dele (1 patient). De gastrointestinale tumorer kan have været blødningskilden ved den gastrointestinale blødning (se pkt. 4.4). Gastrointestinal og tumoral blødning kan være alvorlig og i visse tilfælde fatal. De mest almindelige rapporterede ($\geq 10\%$) lægemiddelrelaterede bivirkninger var i begge patientgrupper: let kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, træthed, myalgi og muskelkramper samt udslæt. Overfladiske ødemer var et hyppigt fund i alle undersøgelser og blev primært beskrevet som værende periorbitale eller ødemer i nedre ekstremiteter. Disse ødemer var dog sjældent svære og kunne behandles med diuretika, andre understøttende tiltag eller ved at reducere dosis af imatinib.

Når imatinib blev kombineret med højdosis kemoterapi hos Ph+ ALL patienter, sås forbigående levertoksicitet i form af forhøjet transaminase og hyperbilirubinæmi. Under hensyntagen til den begrænsede sikkerhedsdatabase er de bivirkninger, der hidtil er rapporteret hos børn og unge, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for voksne patienter med Ph+ ALL. Sikkerhedsdatabase for børn og unge med Ph+ ALL er meget begrænset. Der er dog ikke identificeret nye forhold vedrørende sikkerheden.

Diverse bivirkninger, som for eksempel pleuraeksudat, ascites, lungeødem og hurtig vægtstigning med eller uden overfladiske ødemer, kan kollektivt betegnes som ”væskeretention”. Disse tilfælde blev

sædvanligvis behandlet ved midlertidigt at tilbageholde behandling med imatinib, og behandle med diuretika og andre relevante, understøttende tiltag. I nogle tilfælde kan disse tilstande dog være alvorlige eller livstruende, og flere patienter med blastkrise døde med en kompleks anamnese af pleuraeksudat, kongestivt hjerteinsufficiens og nyresvigt. Der var ingen særlige sikkerhedsmæssige fund i kliniske undersøgelser med børn.

Tabuleret liste over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret med mere end et isoleret tilfælde er listet nedenfor efter organklasse og frekvens. Frekvenskategorier er defineret ved brug af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter frekvens med de hyppigste først.

Bivirkninger og deres frekvens er angivet i Tabel 1.

Tabel 1 Opsummering af bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme	
<i>Ikke almindelig</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumoni ¹ , sinusitis, cellulitis, infektioner i øvre luftveje, influenza, urinvejsinfektion, gastroenteritis, sepsis
<i>Sjælden</i>	Svampeinfektion
<i>Ikke kendt</i>	Reaktivering af hepatitis B*
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	
<i>Sjælden</i>	Tumorlysesyndrom
<i>Ikke kendt</i>	Tumorblødning/tumornekrose*
Immunsystemet	
<i>Ikke kendt</i>	Anafylaktisk shock*
Blod og lymfesystem	
<i>Meget almindelig</i>	Neutropeni, trombocytopeni, anæmi
<i>Almindelig</i>	Pancytopeni, febril neutropeni
<i>Ikke almindelig</i>	Trombocytæmi, lymfopeni, knoglemarvsdepression, eosinofili, lymfadenopati
<i>Sjælden</i>	Hæmolytisk anæmi, trombotisk mikroangiopati
Metabolisme og ernæring	
<i>Almindelig</i>	Anoreksi
<i>Ikke almindelig</i>	Hypokaliæmi, øget appetit, hypofosfatæmi, nedsat appetit, dehydrering, gigt, hyperurikæmi, hyperkalcæmi, hyperglykæmi, hyponatriæmi
<i>Sjælden</i>	Hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi
Psyriske forstyrrelser	
<i>Almindelig</i>	Insomni
<i>Ikke almindelig</i>	Depression, nedsat libido, angst
<i>Sjælden</i>	Konfusion
Nervesystemet	
<i>Meget almindelig</i>	Hovedpine ²
<i>Almindelig</i>	Svimmelhed, paræstesi, smagsforstyrrelser, hypoæstesi
<i>Ikke almindelig</i>	Migræne, døsigthed, synkope, perifer neuropati, hukommelsessvigt, iskias, restless leg syndrome, tremor, hjerneblødning
<i>Sjælden</i>	Øget interkranielt tryk, kramper, synsnervebetændelse
<i>Ikke kendt</i>	Cerebralt ødem*
Øjne	
<i>Almindelig</i>	Øjenlågsødem, øget tåreflåd, konjunktivalblødning, konjunktivitis, øjentørhed, sløret syn

<i>Ikke almindelig</i>	Øjenirritation, øjensmerter, orbitalt ødem, sclerablødning, retinablødning, blepharitis, makulært ødem
<i>Sjælden</i>	Katarakt, glaukom, papilødem
<i>Ikke kendt</i>	Glaslegemeblødning*
Øre og labyrint	
<i>Ikke almindelig</i>	Vertigo, tinnitus, tab af hørelse
Hjerte	
<i>Ikke almindelig</i>	Palpitationer, takykardi, hjerteinsufficiens ³ , lungeødem
<i>Sjælden</i>	Arytmi, atrieflimren, hjertestop, myokardieinfarkt, angina pectoris, perikardiel effusion
<i>Ikke kendt</i>	Perikardit*, hjertetamponade*
Vaskulære sygdomme⁴	
<i>Almindelig</i>	<i>Flushing</i> , blødning
<i>Ikke almindelig</i>	Hypertension, hæmatom, subduralt hæmatom, kuldefornemmelser i ekstremiteter, hypotension, Raynaud's syndrom
<i>Ikke kendt</i>	Trombose/emboli*
Luftveje, thorax og mediastinum	
<i>Almindelig</i>	Dyspnø, næseblod, hoste
<i>Ikke almindelig</i>	Pleuraekssudat ⁵ , faryngolaryngeale smerter, pharyngitis
<i>Sjælden</i>	Pleuralgi, lungefibrose, pulmonal hypertension, pulmonal blødning
<i>Ikke kendt</i>	Akut respirationssvigt ^{11*} , interstitiel lungesygdom*
Mave-tarm-kanalen	
<i>Meget almindelig</i>	Kvalme, diarré, opkast, dyspepsi, abdominalsmerter ⁶
<i>Almindelig</i>	Flatulens, abdominal udspilling, gastrooesophageal reflux, obstipation, mundtørhed, gastritis
<i>Ikke almindelig</i>	Stomatitis, mundulcera, gastrointestinalblødning ⁷ , sure opstød, melæna, betændelse i spiserøret, ascites, mavesår, hæmatemese, cheilitis, dysfagi, pankreatitis
<i>Sjælden</i>	Colitis, ileus, inflammatorisk tarmsygdom
<i>Ikke kendt</i>	Ileus/intestinal obstruktion*, gastrointestinal perforation*, diverticulitis*, <i>gastric antral vascular ectasia (GAVE)</i> *
Lever og galdeveje	
<i>Almindelig</i>	Forhøjede leverenzymmer
<i>Ikke almindelig</i>	Hyperbilirubinæmi, hepatitis, gulsot
<i>Sjælden</i>	Leversvigt ⁸ , levernekrose
Hud og subkutane væv	
<i>Meget almindelig</i>	Periorbitalt ødem, dermatitis/eksem/udslæt
<i>Almindelig</i>	Pruritus, ansigtsødem, tør hud, erythem, alopeci, natlig svedtendens, lysoverfølsomhedsreaktion
<i>Ikke almindelig</i>	Pustuløst udslæt, kontusion, øget svedtendens, urticaria, ecchymose, let til knubs og mærker, hypotrichosis, hypopigmentering af huden, dermatitis exfoliativa, onychoclasia, folliculitis, petechier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering af huden, bulløst udslæt, pannikulitis ¹²
<i>Sjælden</i>	Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom), misfarvning af negle, angioødem, vesikulært udslæt, erythema multiforme, leukocytoklastisk vasculitis, Stevens-Johnson syndrom, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), pemfigus*
<i>Ikke kendt</i>	Palmoplantar erythrodysestesi syndrom*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, pseudoporfyri*
Knogler, led, muskler og bindevæv	
<i>Meget almindelig</i>	Muskelspasmer og kramper, muskuloskeletale smerter herunder myalgi ⁹ , artralgi, knoglesmerter ¹⁰
<i>Almindelig</i>	Hævelse af led

<i>Ikke almindelig</i>	Stivhed i led og muskler, osteonekrose*
<i>Sjælden</i>	Musklesvaghed, arthritis, rabdomyolyse/myopati
<i>Ikke kendt</i>	Væksthæmning hos børn og unge*
Nyrer og urinveje	
<i>Ikke almindelig</i>	Nyresmerter, hæmaturi, akut nyresvigt, øget vandladningsfrekvens
<i>Ikke kendt</i>	Kronisk nyresvigt
Det reproduktive system og mammae	
<i>Ikke almindelig</i>	Gynækomasti, erektil dysfunktion, menoragi, uregelmæssig menstruation, seksuel dysfunktion, smerter i brystvorterne, brystforstørrelse, skrotalt ødem
<i>Sjælden</i>	Hæmoragisk corpus luteum/ hæmoragisk ovariecyste
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	
<i>Meget almindelig</i>	Væskeretention og ødem, træthed
<i>Almindelig</i>	Svaghed, pyreksi, anasarka, kuldegysninger og kulderystelser
<i>Ikke almindelig</i>	Brystmerter, utilpashed
Undersøgelser	
<i>Meget almindelig</i>	Vægtstigning
<i>Almindelig</i>	Vægttab
<i>Ikke almindelig</i>	Forhøjet serumkreatinin, forhøjet serumkreatinfosfokinase og forhøjet serumlaktatdehydrogenase, forhøjet alkalisk fosfatase
<i>Sjælden</i>	Forhøjet serumamylase

* Denne type bivirkninger er hovedsageligt blevet rapporteret efter markedsføring af imatinib. Det inkluderer spontane kasuistikker såvel som alvorlige bivirkninger fra igangværende studier, *expanded access* programmer, klinisk farmakologiske studier og eksplorative studier med ikke godkendte indikationer. Eftersom disse bivirkninger er rapporteret fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at bestemme frekvensen pålideligt eller at fastlægge en kausal sammenhæng med eksponering for imatinib.

- 1 Pneumoni blev oftest observeret hos patienter med transformeret CML og hos patienter med GIST.
- 2 Hovedpine var almindeligst hos GIST-patienter.
- 3 På patientårsbasis blev kardielle hændelser, herunder hjerteinsufficiens, observeret oftere hos patienter med transformeret CML end hos patienter med kronisk CML.
- 4 *Flushing* var almindeligst hos patienter med GIST, og blødning (hæmatom og blødning) var almindeligst hos patienter med GIST og med transformeret CML (CML-AP og CML-BC).
- 5 Pleural effusion blev observeret oftere hos patienter med GIST og hos patienter med transformeret CML (CML-AP og CML-BC) end hos patienter med kronisk CML.
- 6+7 Abdominal smerter og gastrointestinal blødning blev oftest observeret hos patienter med GIST.
- 8 Der er rapporteret tilfælde af letalt leversvigt og levernekrose.
- 9 Muskuloskeletale smerter under behandling med imatinib eller efter seponering er blevet observeret efter markedsføring.
- 10 Muskuloskeletale smerter og relaterede hændelser blev observeret oftere hos patienter med CML end hos patienter med GIST.
- 11 Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde hos patienter med fremskreden sygdom, alvorlige infektioner, alvorlig neutropeni og andre alvorlige, samtidige tilstande.
- 12 Inklusive erythema nodosum.

Afvigelser i laboratorieværdier

Hematologi

Cytopeni hos CML-patienter, særligt neutropeni og trombocytopeni, har været gennemgående fund i alle undersøgelser med tegn på større hyppighed ved doser ≥ 750 mg (fase I undersøgelse). Incidensen af cytopeni hang imidlertid også tydeligt sammen med sygdomsstadiet, idet hyppighed af 3. eller 4. grads neutropeni (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) og trombocytopeni (trombocytal $< 50 \times 10^9/l$) var 4–6 gange højere ved blastkrise og accelereret fase (59–64% og 44–63% for henholdsvis neutropeni og trombocytopeni) end ved sammenligning med nydiagnosticerede patienter med kronisk fase CML (16,7%

neutropeni og 8,9% trombocytopeni). Der sås 4. grads neutropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) og trombopeni (trombocytal $< 10 \times 10^9/l$) hos henholdsvis 3,6% og $< 1\%$ af patienterne med nydiagnosticeret CML i kronisk fase. Den gennemsnitlige varighed af neutropeni- og trombocytopeniepisoderne varierede sædvanligvis fra henholdsvis 2–3 uger og 3–4 uger. Disse episoder kan sædvanligvis behandles med enten dosisreduktion eller seponering af imatinib, men kan i sjældne tilfælde medføre permanent seponering af behandlingen. De hyppigst observerede alvorlige bivirkninger hos børn med CML var grad 3 eller 4 cytopenier med neutropeni, trombocytopeni og anæmi. Disse opstår almindeligvis indenfor de første måneders behandling.

I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST rapporteredes anæmi grad 3 og 4 hos henholdsvis 5,4% og 0,7% af patienterne, hvilket kan hænge sammen med gastrointestinal eller intra-tumoral blødning, i hvert fald hos enkelte af patienterne. Grad 3 og 4 neutropeni sås hos henholdsvis 7,5% og 2,7% af patienterne og grad 3 trombocytopeni hos 0,7% af patienterne. Ingen patienter udviklede grad 4 trombocytopeni. Fald i leukocytter (WBC) og neutrofilital sås primært i løbet af de første 6 uger af behandlingen, herefter sås relativ stabilisering af værdierne.

Biokemi

Svære stigninger i transaminaser ($< 5\%$) eller bilirubin ($< 1\%$) blev observeret hos CML-patienterne og blev sædvanligvis behandlet med dosisreduktion eller seponering (den gennemsnitlige varighed af disse episoder var ca. 1 uge). Færre end 1% af CML-patienterne fik seponeret behandlingen permanent på grund af abnormaliteter i levertal. Der blev hos GIST patienter (studie B2222) observeret stigning i grad 3 eller 4 ALAT (alaninaminotransferase) hos 6,8% og stigning i grad 3 eller 4 ASAT (aspartataminotransferase) hos 4,8%. Stigning af bilirubin var under 3%.

Der har været tilfælde af cytolytisk og cholestatisk hepatitis samt leversvigt, i nogle tilfælde var udfaldet letalt, inkluderende én patient, der fik højdosis paracetamol.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er begrænset erfaring med doser højere end den anbefalede terapeutiske dosis. Enkelte tilfælde af overdosering med imatinib er blevet spontant rapporteret i litteraturen. I tilfælde af overdosis bør patienten observeres og passende symptomatisk behandling institueres. Generelt var de rapporterede udfald i disse sager ”forbedret” eller ”blevet rask”. Tilfælde, der er blevet rapporteret i forskellige dosisintervaller, er følgende:

Voksen population

1200 til 1600 mg (varighed varierer mellem 1 og 10 dage): Kvalme, opkastning, diarré, rødme, erytem, ødem, hævelse, træthed, muskelkramper, trombocytopeni, pancytopeni, abdominalsmerter, hovedpine, nedsat appetit.

1800 til 3200 mg (så høj som 3200 mg daglig i 6 dage): Svaghed, myalgi, øget kreatininfosfokinase, øget bilirubin, gastrointestinale smerter.

6400 mg (enkeltdosis): Der er beskrevet et tilfælde i litteraturen om en patient, der fik kvalme, opkastning, abdominalsmerter, feber, hævelse af ansigt, nedsat neutrofilital, stigning i transaminaser.

8 til 10 g (enkeltdosis): Opkastning og gastrointestinale smerter er blevet rapporteret.

Pædiatrisk population

En 3-årig dreng, der fik en enkelt dosis på 400 mg, oplevede opkastning, diarré og appetitløshed, og en anden 3-årig dreng, der fik en enkelt dosis på 980 mg, oplevede nedsat antal hvide blodlegemer og diarré.

I tilfælde af overdosering bør patienten observeres, og der bør gives relevant understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antineoplastiske stoffer, protein-tyrosinkinasehæmmer, ATC-kode: L01EA01

Virkningsmekanisme

Imatinib er et lille molekyle. Det er en potent protein-tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer aktiviteten af Bcr-Abl-tyrosinkinase (TK) såvel som adskillige TK-receptorer: Kit, receptoren for stamcellefaktoren (SCF) kodet for c-kit proto-onkogenet, discoidin-domænereceptorerne (DDR1 og DDR2), receptoren for den kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og receptorerne for trombocytale vækstfaktorer alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib kan også hæmme cellulære signaler medieret ved aktivering af disse receptorkinaser.

Farmakodynamisk virkning

Imatinib er en protein-tyrosinkinasehæmmer, som potent hæmmer Bcr-Abl tyrosinase *in vitro*, *in vivo* og på cellulært niveau. Stoffet hæmmer selektivt proliferationen og inducerer apoptosis i Bcr-Abl-positive celler såvel som i friske leukæmiceller fra Philadelphia-kromosompositiv (Ph⁺) CML og hos patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL).

I dyremodeller, hvor der anvendes Bcr-Abl-positive tumorceller, har stoffet som enkeltstof *in vivo* antitumoraktivitet.

Imatinib hæmmer også receptortyrosinaserne for trombocytale vækstfaktorer (PDGF), PDGF-R, og stamcellefaktorer (SCF), c-Kit, og hæmmer PDGF- og SCF-medierede cellulære signaler. *In vitro* hæmmer imatinib proliferationen og inducerer apoptose i GIST-tumorcellerne, som udtrykker *kit*-mutationen. Vedvarende aktivering af PDGF receptoren eller Abl protein tyrosinkinase, der opstår på grund af en fusion med andre proteiner eller konstitutiv produktion af PDGF er blevet impliceret i patogenesen af MDS/MPD, HES/CEL og DFSP. Imatinib hæmmer signaleringen og vækst af celler, der drives af dysreguleret PDGFR og Abl kinaseaktivitet.

Kliniske undersøgelser vedrørende kronisk myeloid leukæmi

Imatinibs effekt er baseret på generelle hæmatologiske og cytogene responsrater og progressionsfri overlevelse. Der er ingen kontrollerede undersøgelser, undtagen hos nyligt diagnosticerede kronisk fase CML-patienter, der har vist klinisk bedring såsom forbedring af sygdomsrelaterede symptomer eller øget overlevelse.

Der er udført tre store, internationale, åbne, ikke-kontrollerede fase II-undersøgelser med patienter med Philadelphia-kromosompositiv (Ph⁺) CML i fremskreden blastkrise eller accelereret fase, andre Ph⁺ - leukæmier eller med CML i kronisk fase men tidligere behandlet med alfa-interferonbehandling (IFN) uden effekt. Der er gennemført en større, åben, international, randomiseret, fase III multicenterundersøgelse med patienter med nydiagnosticeret Ph⁺ CML. Derudover er der behandlet børn og unge i to fase I-undersøgelser og et fase II-studie.

I de kliniske undersøgelser var 38-40% af patienterne ≥ 60 år, og 10-12% af patienterne var ≥ 70 år.

Kronisk fase, nydiagnosticeret

Denne fase III undersøgelse hos voksne patienter sammenlignede enkeltstof-behandling med imatinib med behandling med en kombination af interferon-alfa (IFN) og cytarabin (Ara-C). Patienter, der ikke viste respons (manglende fuldstændig hæmatologisk respons (CHR) efter 6 måneder, øget leukocytal, intet større cytogenetisk respons (MCyR) efter 24 måneder), tab af respons (tab af CHR eller MCyR) eller svær intolerance over for behandling, fik lov at krydse over til den anden behandlingsarm. I Imatinib-armen blev patienterne behandlet med 400 mg daglig. I IFN-armen blev patienterne behandlet med en måldosis IFN på 5 MIE/m²/dag subkutant i kombination med subkutant Ara-C 20 mg/m²/dag i 10 dage/måned.

I alt randomiseredes 1.106 patienter, 553 til hver arm. Baselinekarakteristika var velafbalancerede mellem de to arme. Gennemsnitsalderen var 51 år (variationsbredde 18–70 år), med 21,9 % patienter ≥60 år. 59 % var mænd, 41 % kvinder; 89,9 % var af kaukaskisk afstamning og 4,7 % af negroid afstamning. Medianvarigheden af førstevalgsbehandling var henholdsvis 82 og 8 måneder i imatinib- og IFN-armene syv år efter, at den sidste patient var rekrutteret. Medianvarigheden af andenlinjebehandling med Imatinib var 64 måneder. Overordnet var den gennemsnitlige daglige dosis 406 ± 76 mg hos patienter, der fik imatinib som førstevalg. Undersøgelsens primære effektmål er progressionsfri overlevelse. Progression blev defineret som enhver af følgende hændelser: progression til accellereret fase eller blastkrise, død, tab af CHR eller MCyR, eller patienter der ikke opnår CHR eller øget leukocytal på trods af relevant terapeutisk behandling. Større cytogenetisk respons, hæmatologisk respons, molekylær respons (evaluering af minimal tilbageværende sygdom), tid til accellereret fase eller blastkrise samt overlevelse er de sekundære hovedeffektmål. Responsdata fremgår af Tabel 2.

Tabel 2 Respons i undersøgelsen vedrørende nydiagnosticeret CML (84 måneders data)

(Bedste respons)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hæmatologisk respons		
CHR rate n (%) [95 % CI]	534 (96,6 %)* [94,7 %, 97,9 %]	313 (56,6 %)* [52,4 %, 60,8 %]
Cytogenetisk respons		
Major respons n (%) [95 % CI]	490 (88,6 %)* [85,7 %, 91,1 %]	129 (23,3 %)* [19,9 %, 27,1 %]
Komplet CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Delvis CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekylær respons**		
Major respons ved 12 måneder (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Major respons ved 24 måneder (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Major respons ved 84 måneder (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %
* p<0,001, Fischer's exact test		
** Procentvise molekylære respons er baseret på tilgængelige prøver		
<u>Hæmatologiske responskriterier (alle respons skal bekræftes efter ≥4 uger):</u>		
Leukocytter < 10 x 10 ⁹ /l, trombocytter < 450 x 10 ⁹ /l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blaster og promyelocytter i blod, basofile < 20%, ingen ekstramedullær påvirkning		
<u>Cytogenetiske responskriterier:</u> fuldstændig (0 % Ph+ metafaser), delvis (1–35 %), mindre (36– 65 %) eller minimal (66–95 %). Et større respons (0–35 %) omfatter både fuldstændig og delvis respons.		
<u>Molekylær major responskriterier:</u> I den perifere blodreduktion på ≥3 logaritmer i antallet af BcrABL-transkriptioner (målt ved real-time kvantitativ reverse transkriptase PCR assay) over for en standardiserede <i>baseline</i> .		

Frekvensen for fuldstændig hæmatologisk respons, cytogenetisk respons og fuldstændig cytogenetisk respons for førstevalgsbehandling blev estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden, hvor patienter, der ikke responderede, blev sorteret fra ved datoen for sidste undersøgelse. Ved brug af denne metode øgedes den estimerede kumulative responsfrekvens for førstevalgsbehandling med imatinib fra

12 måneders behandling til 84 måneders behandling som følgende: CHR fra 96,4 % til 98,4 % og CCyR fra 69,5 % til 87,2 %).

Ved 7-års opfølgning var der 93 (16,8 %) progressionshændelser i imatinib -armen: 37 (6,7 %) omhandlede progression til accelereret fase/blastkrise, 31 (5,6 %) tab af MCyR, 15 (2,7 %) tab af CHR eller stigning i WBC, og 10 (1,8 %) dødsfald ikke relateret til CML. Til sammenligning var der 165 (29,8 %) hændelser i IFN+Ara-C-armen, af hvilke 130 opstod under førstevalgsbehandling med IFN+Ara-C.

Den estimerede frekvens af patienter fri for progression til fremskreden fase eller blastkrise efter 84 måneder var signifikant højere i imatinib-armen end i IFN-armen (92,5 % vs. 85,1 %, $p < 0,001$). Den årlige frekvens for progression til fremskreden fase eller blastkrise aftog, jo længere behandlingen stod på, og var mindre end 1 % årlig i fjerde og femte år. Den estimerede progressionsfri overlevelse efter 84 måneder var 81,2 % i imatinib-armen og 60,6 % i kontrolarmen ($p < 0,001$). Årlige frekvenser af enhver type progression blev reduceret over tid med imatinib.

I alt døde 71 (12,8 %) og 85 (15,4 %) patienter i henholdsvis imatinib- og IFN+Ara-C-grupperne. Ved 84 måneder var den estimerede samlede overlevelse 86,4 % (83, 90) vs. 83,3 % (80, 87) i henholdsvis de randomiserede imatinib- og IFN+Ara-C-grupper ($p = 0,073$, log-rank test). Dette tid-til-hændelse effektmål er stærkt påvirket af det høje antal skift fra IFN+Ara-C-armen til imatinib-armen. Effekten af imatinib-behandling på overlevelse i kronisk fase, nyligt diagnosticeret CML er blevet yderligere undersøgt i en retrospektiv analyse af ovenstående rapporterede imatinib-data med primærdata fra et andet fase III-studie, hvor IFN+Ara-C ($n = 325$) blev anvendt i et tilsvarende behandlingsregime. I denne retrospektive analyse af total overlevelse blev imatinibs overlegenhed vist i forhold til IFN+AraC ($p < 0,001$); inden for 42 måneder var 47 (8,5 %) imatinib-patienter og 63 (19,4 %) IFN+Ara-C-patienter døde.

Graden af cytogenisk respons og molekylært respons havde en klar effekt på langtidsudfaldet for patienter i imatinib-behandling. Hvor estimeret 96 % (93 %) af patienterne med CCyR (PCyR) ved 12 måneder var fri for progression til accelereret fase/blastkrise ved 84 måneder, var kun 81 % af patienterne uden CCyR ved 12 måneder fri for progression til fremskreden CML ved 84 måneder ($p < 0,001$ samlet, $p = 0,25$ mellem CCyR og PCyR). For patienter med reduktion i Bcr-Abl transkripter på mindst 3 logaritmer ved 12 måneder, var sandsynligheden for at forblive fri for progression til accelereret fase/blastkrise 99 % efter 84 måneder. Lignende resultater fandtes baseret på analysen efter 18 måneder.

I dette studie var dosisoptrapning tilladt fra 400 mg daglig til 600 mg daglig og derefter fra 600 mg daglig til 800 mg daglig. Efter 42 måneders opfølgning fik 11 patienter bekræftet tab (inden for 4 uger) af cytogenetisk respons (indenfor 4 uger). Af disse 11 patienter, blev 4 patienter optrappet til 800 mg daglig, hvoraf 2 af dem genopnåede cytogenetisk respons (1 delvist og 1 fuldstændigt, og den sidst nævnte opnåede også et molekylært respons), mens kun 1 af de 7 patienter, som ikke fik større dosis genopnåede et fuldstændigt cytogenetisk respons. Procentdelen af nogle bivirkninger var højere hos de 40 patienter, hvor dosis blev øget til 800 mg daglig sammenlignet med patientpopulationen inden dosisstigning ($n = 551$). De mere hyppige bivirkninger var gastrointestinalblødning, konjunktivitis og stigning i transaminase eller bilirubin. Andre bivirkninger blev indberettet med lavere eller den samme hyppighed.

Kronisk fase; manglende effekt med Interferon

532 voksne patienter blev behandlet med en startdosis på 400 mg. Patienterne blev fordelt i 3 hovedkategorier: Manglende hæmatologisk effekt (29 %), manglende cytogenetisk effekt (35 %) eller interferonintolerans (36 %). Patienterne havde i gennemsnit tidligere modtaget 14 måneders IFN-behandling med doser $\geq 25 \times 10^6$ IU/uge og var alle i sen kronisk fase med en gennemsnitlig tid siden diagnose på 32 måneder. Undersøgelsens primære effektvariabel var graden af det cytogenetiske hovedrespons (fuldstændigt plus partielt respons, 0–35 % Ph⁺-metafaser i knoglemarven).

I denne undersøgelse opnåede 65 % af patienterne et cytogenetisk hovedrespons, som var fuldstændigt hos 53 % (bekræftet 43 %) af patienterne (Tabel 3). Fuldstændigt hæmatologisk respons opnåedes hos 95 % af patienterne.

Accelereret fase

Der inkluderedes 235 voksne patienter med accelereret sygdomsfase. De første 77 patienter startede med en dosis på 400 mg, protokollen blev efterfølgende ændret og tillod højere doser, hvorefter de resterende 158 patienter startede med en dosis på 600 mg.

Den primære effektvariabel var graden af hæmatologisk hovedrespons, rapporteret enten som fuldstændigt hæmatologisk respons, intet tegn på leukæmi (f.eks. clearance af blaster fra knoglemarv og blod, men uden fuldstændig restitution i perifert blod som ved fuldstændigt respons) eller remission til CML i kronisk fase. Der opnåedes konfirmeret hæmatologisk respons hos 71,5 % af patienterne (Tabel 3). Væsentligt er det, at 27,7 % af patienterne også opnåede et cytogenetisk hovedrespons, hvilket var fuldstændigt hos 20,4 % (bekræftet 16 %) af patienterne. For patienter behandlet med 600 mg, var de nuværende estimater for median progressionsfri overlevelse og overlevelse i det hele taget henholdsvis 22,9 og 42,5 måneder.

Myeloid blastkrise

Der inkluderedes 260 patienter med myeloid blastkrise. 95 (37%) havde tidligere modtaget kemoterapi til behandling af enten accelereret fase eller blastkrise ("tidligere behandlede patienter"), hvorimod 165 (63%) ikke havde ("ubehandlede patienter"). De første 37 patienter startede med 400 mg, protokollen blev efterfølgende ændret og tillod højere doser, hvorefter de resterende 223 patienter startede med 600 mg.

Den primære effektvariable var graden af hæmatologisk hovedrespons, rapporteret enten som fuldstændigt hæmatologisk respons, intet tegn på leukæmi, eller remission til CML i kronisk fase, med anvendelse af samme kriterier som i undersøgelsen med patienter i accelereret fase. I denne undersøgelse opnåede 31% af patienterne et hæmatologisk respons (36% af de tidligere "ubehandlede patienter" og 22% af de "tidligere behandlede patienter"). Hovedresponsniveauet var også større hos patienter behandlet med 600 mg (33%) sammenlignet med patienter behandlet med 400 mg (16%, p=0,0220). Den aktuelle estimerede gennemsnitlige overlevelse hos tidligere "ubehandlede" og "behandlede patienter" var henholdsvis 7,7 og 4,7 måneder.

Lymfoid blastkrise

Der inkluderedes et begrænset antal patienter i fase I undersøgelser (n=10). Incidensen af hæmatologisk respons var 70% med en varighed på 2–3 måneder.

Tabel 3 Respons hos voksne CML-patienter

	Undersøgelse 0110 37 måneders data Kronisk fase, IFNsvigt (n=532)	Undersøgelse 0109 40,5 måneders data Accelereret fase (n=235)	Undersøgelse 0102 38 måneders data Myeloid blastkrise (n=260)
% patienter (CI ₉₅ %)			
Hæmatologisk respons ¹	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2–36,8)
Fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR)	9 %	42 %	8 %
Intet tegn på leukæmi (NEL)	Ikke relevant	12 %	5 %
Remission til kronisk fase (RTC)	Ikke relevant	17 %	18 %
Cytogenetisk hovedrespons ²	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2–20,4)
Fuldstændigt	53 %	20 %	7 %
(Bekræftet ³) [95% CI]	(43 %) [38,6-47,2]	(16 %) [11,3-21,0]	(2 %) [0,6-4,4]
Delvist	12 %	7 %	8 %
¹Hæmatologiske responskriterier (hvert respons skal bekræftes ≥ 4 uger):			
CHR: Undersøgelse 0110 [leukocytter <10 x 10 ⁹ /l, trombocytter < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyt +			

metamyelocyt < 5% i blodet, ingen blaster eller promyelocytter i blodet, basophiler < 20%, ingen ekstramedullær involvering] og i undersøgelse 0102 and 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$, ingen blaster i blodet, BM-blaster < 5 % og ingen ekstramedullær sygdom].

NEL: Samme kriterier som for CHR, men ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$ (kun 0102 og 0109).

RTC: <15 % blaster i BM og PB, <30 % blaster + promyelocytter i BM og PB, <20 % basofilytter i PB, ingen ekstramedullær sygdom andet end milt og lever (kun 0102 og 0109)

BM = Knoglemarv; PB = Perifert blod.

²Cytogenetiske responskriterier:

Et hovedrespons kombinerer både fuldstændig og partiel respons: Fuldstændig (0 % Ph⁺ metafaser), delvis (1–35 %).

³Fuldstændigt cytogenetisk respons bekræftet ved endnu en cytogenetisk knoglemarvsundersøgelse udført mindst 1 måned efter den initiale knoglemarvsundersøgelse.

Pædiatriske patienter: Ialt 26 pædiatriske patienter i alderen <18 år med enten CML i kronisk fase (n=11) eller CML i blaskrise eller Ph⁺ akut leukæmi (n=15) blev inkluderet i en fase I undersøgelse med dosis-eskalering. Det var en population af patienter, der i udtalt grad tidligere havde modtaget anden behandling, eftersom 46% tidligere havde modtaget BMT og 73% tidligere havde modtaget multi-stof kemoterapi. Patienterne blev behandlet med imatinib-doser på 260 mg/m²/dag (n=5), 340 mg/m²/dag (n=9), 440 mg/m²/dag (n=7) og 570 mg/m²/dag (n=5). Af 9 patienter med kronisk fase CML og tilgængelige cytogenetiske data opnåede henholdsvis 4 (44%) og 3 (33%) fuldstændigt og delvist cytogenetisk respons, med en McyR-rate på 77%.

I alt 51 børn med nydiagnosticeret og ubehandlet CML i kronisk fase blev inkluderet i en åben, multicenter, enkeltarm fase II undersøgelse. Hvis der ikke var dosisbegrænsende toksicitet, blev patienterne behandlet med 340 mg/m²/dag uden afbrydelse. Imatinib-behandling inducerer et hurtigt respons hos nydiagnosticerede pædiatriske CML-patienter med en CHR hos 78% efter 8 ugers behandling. Den høje rate af CHR er ledsaget af udvikling af komplet cytogenetisk respons (CCyR) hos 65%, hvilket er sammenligneligt med resultater observeret hos voksne. Derudover sås partielt cytogetisk respons (PCyR) hos 16%, dermed MCyR hos 81%. Hovedparten af patienterne, som opnåede CCyR, udviklede dette mellem 3. og 10. måned med en mediantid til respons på 5,6 måneder baseret på et Kaplan-Meier estimat.

Det Europæiske Lægemedelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med imatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med Philadelphiakromosom (bcr-abl translokation)-positiv kronisk myeloid leukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Kliniske studier ved Ph+ ALL

Nydiagnosticeret Ph+ ALL: I et kontrolleret studie (ADE10) hvor imatinib blev sammenlignet med kemoterapi-induktion hos 55 nydiagnosticerede patienter i alderen 55 år og derover, gav imatinib brugt som monoterapi anledning til en signifikant højere ratio af hæmatologisk respons end kemoterapi (96,3% vs. 50%, p=0,0001). Da imatinib blev givet som "salvage therapy" til patienter, som ikke responderede eller som responderede dårligt på kemoterapi, opnåedes komplet hæmatologisk respons hos 9 (81,8%) ud af 11 patienter. Denne kliniske effekt var efter 2 ugers behandling forbundet med en højere reduktion i bcr-abl transkriptionen hos de imatinibbehandlede patienter end i kemoterapiarmen (p=0,02). Alle patienter blev efter induktion behandlet med imatinib og standard kemoterapi (se Tabel 3), og bcr-abl transkriptionerne var identiske i de to arme efter 8 ugers behandling. Som det var forventet på basis af studiedesignet, sås ingen forskel i varighed af remission, sygdomsfri overlevelse eller generel overlevelse, skønt patienter med komplet molekylær respons og forblivende i minimal residual sygdom havde større udbytte af behandlingen i form af både varighed af remission (p=0,01) og sygdomsfri overlevelse (p=0,02).

Resultaterne, som blev opnået i en population af 211 nydiagnosticerede Ph+ ALL patienter i fire ikke kontrollerede studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01), er i overensstemmelse med resultaterne

beskrevet ovenfor. Imatinib givet i kombination med kemoterapi-induktion (se Tabel 3) resulterede i en komplet hæmatologisk responsrate på 93% (147 ud af 158 evaluerbare patienter), og i en væsentlig cytogenetisk responsrate på 90% (19 ud af 21 evaluerbare patienter). Den samlede molekyllære responsrate var 48% (49 ud af 102 evaluerbare patienter). Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival DFS) og overordnede overlevelse (overall survival OS) var konstant mere end 1 år og var superior til historiske kontroller (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) i to studier (AJP01 og AUS01).

Tabel 4 Kemoterapiregime anvendt i kombination med imatinib

Studie ADE10	
Præfase	DEX 10 mg/m ² oral, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathecal, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oral, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 time), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 time) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32
Konsoliderende behandling I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 timer), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dag 1-20
Konsoliderende behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 time), dag 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 time), dag 1-5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; prednison 60 mg/m ² oral, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22
Konsoliderende behandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 timer i.v. (3 timer), dag 1-4; mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecal, dag 1; methylprednisolon 40 mg intrathecal, dag 1
Studie ADE04	
Præfase	DEX 10 mg/m ² oral, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecal, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m ² oral, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m ² i.v. (1 time), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 time), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dag 26-46
Konsoliderende behandling	DEX 10 mg/m ² oral, dag 1-5; vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 timer), dag 1; etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 time) dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 timer, q 12 timer), dag 5
Studie AJP01	
Induktionsbehandling	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 timer), dag 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 time), dag 1-3; vinkistin 1,3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsoliderende behandling	Supplerende kemoterapi omgange: høj-dosis kemoterapi med MTX 1 g/m ² i.v. (24 timer), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 timer), dag 2-3, i 4 cyklus
Vedligeholdelse	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; prednisolon 60 mg/m ² oral, dag 1-5
Studie AUS01	
Induktions-konsoliderende behandling	Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² i.v. (3 timer, q 12 timer), dag 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dag 4, 11; doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 timer), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1-4 og 11-14, supplerende med MTX 1 g/m ² i.v. (24 timer), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 timer, q 12 timer), dag 2-3 (total af 8 omgange)

Vedligeholdelse	VCR 2 mg i.v. månedligt i 13 måneder; prednisolon 200 mg oral, 5 dag per måned i 13 måneder
Alle behandlingsregimer inkluderer administration af steroider mod CNS profylakse	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclophosphamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenøs	

Børn: I studie I2301 blev der inkluderet i alt 93 børn, unge og yngre voksne (fra 1 til 22 år) med Ph+ ALL i et åbent, multicenter, ikke-radomiseret fase III sekventielt kohorte-forsøg. Patienterne blev behandlet med imatinib (340 mg/m²/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter induktionsbehandling. Imatinib blev administreret periodisk i kohorte 1-5 med stigende varighed og tidligere start med imatinib fra kohorte til kohorte; kohorte 1 fik den mindst intensive imatinib-behandling og kohorte 5 den mest intensive (længste varighed i dage med kontinuerlig, daglig imatinib-dosering i de første kemobehandlingsforløb). Kontinuerlig daglig eksponering for imatinib tidligt i behandlingsforløbet i kombination med kemoterapi hos kohorte 5-patienter (n=50) forbedrede den 4-årige hændelsesfri overlevelse (EFS) sammenlignet med en historisk kontrolgruppe (n=120), der fik standard-kemoterapi uden imatinib (hhv. 69,6% vs. 31,6%). Den estimerede 4-års OS hos kohorte 5-patienter var 83,6% sammenlignet med 44,8% i den historiske kontrolgruppe. 20 ud af 50 (40%) patienter i kohorte 5 fik hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Tabel 5 Kemoterapi-regime anvendt i kombination med imatinib i studie I2301

Konsolidering blok 1 (3 uger)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dosis hver 3 time, x 8 doser/dag, i.v.): dag 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 6-15, eller indtil ANC > 1500 post nadir I.t. methotrexat (aldersjusteret): KUN dag 1 Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 8, 15
Konsolidering blok 2 (3 uger)	Methotrexat (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² i time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. eller p.o. q6h x 6 doser)iii: dag 2 og 3 Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1 ARA-C (3 g/m ² /dosis q 12 h x 4, i.v.): dag 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 4-13, eller indtil ANC >1500 post nadir
Reinduktion blok 1 (3 uger)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /dosis q12h x 4 doser, i.v.): dag 3 og 4 PEG-ASP (2.500 IE/m ² , i.m.): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 5-14, eller indtil ANC >1500 post nadir Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /dag,p.o.): dag 1-7 og 15-21
Intensivering blok 1 (9 uger)	Methotrexat (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² i time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. eller p.o. q6h x 6 doser)iii: dag 2, 3, 16, og 17 Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 27-36, eller indtil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6.000 IE/m ² , i.m.): dag 44
Reinduktion blok 2 (3 uger)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /dosis q12h x 4 doser, i.v.): dag 3 og 4 PEG-ASP (2.500 IE/m ² , i.m.): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 5-14, eller indtil ANC >1500 post nadir Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1 og 15

	DEX (6 mg/m ² /dag, p.o.): dag 1-7 og 15-21
Intensivering blok 2 (9 uger)	Methotrexat (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² i time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. eller p.o. q6h x 6 doser)iii: dag 2, 3, 16, og 17 Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 27-36, eller indtil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² ,i.m.): dag 44
Vedligeholdelse (8-ugers cykler) Cyklus 1-4	Methotrexat (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² i time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. eller p.o. q6h x 6 doses)iii: dag 2 og 3 Tredobbelt i.t.-terapi (aldersjusteret): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag p.o.): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, p.o.): dag 8-28 Methotrexat (20 mg/m ² /uge, p.o.): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dag 29-33 MESNA i.v.: dag 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 34-43
Vedligeholdelse (8-ugers cykler) Cyklus 5	Kraniebestråling (kun blok 5) 12 Gy i 8 fraktioner for alle patienter, som er CNS1 og CNS2 ved diagnosticering 18 Gy i 10 fraktioner for patienter, som er CNS3 ved diagnosticering VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, p.o.): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, p.o.): dag 11-56 (tilbagehold 6-MP i de 6-10 dage med kraniebestråling med start dag 1 i cyklus 5. Start 6-MP den første dag efter gennemført kraniebestråling.) Methotrexat (20 mg/m ² /uge, p.o.): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Vedligeholdelse (8-ugers cykler) Cyklus 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, p.o.): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, p.o.): dag 1-56 Methotrexat (20 mg/m ² /uge, p.o.): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocyt-koloni-stimulerende faktor, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexat, i.v. = intravenøs, s.c. = subkutan, i.t. = intratekal, p.o. = oral, i.m. = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyclophosphamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurin, *E. Coli* L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethan-natriumsulfonat, iii= eller indtil MTX-niveauet er <0,1 µM, Gy= Gray

Studie AIT07 var et multicenter, åbent, randomiseret, fase II/III-studie, der inkluderede 128 patienter (1 til <18 år), som fik behandling med imatinib i kombination med kemoterapi. Sikkerhedsdata fra dette studie synes at være i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for imatinib hos Ph+ ALL-patienter.

Recidiverende/refraktær Ph+ ALL: Da imatinib blev brugt som enkeltstofbehandling ved recidiverende/refraktær Ph+ ALL var resultatet hos 53 ud af 411 evaluerbare patienter en hæmatologisk responsrate på 30% (9% komplet) og en væsentlig cytogenetisk responsrate på 23%. (Det skal bemærkes, at af de 411 patienter blev 353 behandlet i et program med udvidet adgang til behandling uden indsamling af primære responsdata). Mediantid før progression varierede i den samlede population af 411 patienter med recidiverende/refraktær Ph+ ALL fra 2,6 til 3,1 måned, og median for samlet overlevelse hos de 401 evaluerbare patienter varierede fra 4,9 til 9 måneder. Der blev opnået samme data ved reanalyse med inklusion kun af patienter i en alder af over 55 år.

Kliniske undersøgelser vedrørende MDS/MPD

Der er meget begrænset erfaring med imatinib ved denne indikation, og den er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater. Der er ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser klinisk gavn eller øget overlevelse. Der er udført et åbent multicenter, klinisk fase II-studie (studie B2225) med henblik på vurdering af imatinib i en blandet patientpopulation med livstruende sygdomme forbundet med Abl, Kit eller PDGFR protein-tyrosinkinaser. I dette studie indgik 7 patienter med MDS/MPD, som blev behandlet med 400 mg imatinib daglig. Tre patienter viste komplet hæmatologisk respons (CHR) og en patient viste partiel hæmatologisk respons (PHR). På tidspunktet for den oprindelige analyse, havde 3 af 4 patienter med konstateret PDGFR-omlejring opnået hæmatologisk respons (2 CHR og 1 PHR). Disse patienters alder varierede fra 20 til 72 år.

Et observationelt registerstudie (studie L2401) blev udført for at indsamle langsigtede sikkerheds- og effektdata for patienter, som lider af myeloproliferative neoplasier med PDGFR- β rearrangement og som blev behandlet med imatinib. De 23 patienter som var inkluderet i registerstudiet, fik imatinib med en daglig mediansdosis på 264 mg (dosisområde: 100 til 400 mg) med en median varighed på 7,2 år (behandlingstid 0,1 til 12,7 år). På grund af studiets observationelle karakter var data for hæmatologisk, cytogenetisk og molekylær vurdering tilgængelige for henholdsvis 22, 9 og 17 af de 23 inkluderede patienter. Ved en konservativ antagelse af at patienter med manglende data er ikke-responder, blev CHR observeret hos 20/23 (87 %), CCyR hos 9/23 (39,1 %) og MR hos 11/23 (47,8 %) af patienterne. Hvis responsraten beregnes ud fra patienter med mindst en valid parameter vurdering er reponsraten for CHR, CCyR og MR henholdsvis 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) og 11/17 (64,7 %).

Derudover er yderligere 24 patienter med MDS/MPD beskrevet i 13 publikationer. 21 patienter blev behandlet med 400 mg imatinib daglig, mens 3 patienter fik en lavere dosis. Der blev set PDGFR-omlejring hos 11 patienter, 9 af disse opnåede CHR og 1 PHR. Alderen hos disse patienter varierede fra 2 til 79 år. Opdaterede oplysninger om 6 af disse 11 patienter, som er publiceret for nylig, viste, at alle disse patienter forblev i cytogenetisk remission (32-38 måneder). Der var i samme publikation oplysning om længere varende opfølgingsdata fra 12 MDS/MPD-patienter med PDGFR-omlejring (5 patienter fra studie B2225). Disse patienter fik imatinib i en periode varierende mellem 24 dage og 60 måneder (median 47 måneder). Seks af disse patienter er nu fulgt i mere end 4 år. Elleve patienter opnåede hurtig CHR; hos 10 patienter var cytogenetiske abnormaliteter svundet fuldstændig og der sås mindskning eller forsvinden af fusion-transcripts målt med RT-PCR. Hæmatologisk og cytogenetisk respons er bibeholdt i en periode varende fra henholdsvis 19-60 måneder (median 49 måneder) og 16-59 måneder (median 47 måneder). Den generelle overlevelse er 65 måneder, når diagnosen er stillet (varierende mellem 25-234 måneder. Der ses generelt ingen bedring ved indgift af imatinib til patienter uden genetisk translokation.

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med MDS/MPD. I fire publikationer var der rapporteret om fem (5) patienter med MDS/MPD forbundet med PDGFR-omlejring. Alderen på disse patienter rangerede fra 3 måneder til 4 år, og imatinib blev givet i en dosis på 50 mg dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 92,5 til 340 mg/m² dagligt. Alle patienter opnåede komplet hæmatologisk respons, cytogenetisk repons og/eller klinisk respons.

Kliniske undersøgelser vedrørende HES/CEL

Der er udført en åben, multicenter fase II-undersøgelse (studie B2225) med henblik på at vurdere imatinib hos en blandet patientpopulation med livstruende sygdomme forbundet med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. I dette studie blev 14 patienter med HES/CEL behandlet med 100 mg - 1.000 mg imatinib daglig. Yderligere er 162 patienter med HES/CEL i alderen 11 til 78 år omtalt i 35 publicerede kasuistikker og behandlingsserier. De blev behandlet med imatinib i doser fra 75 mg til 800 mg daglig. Cytogenetiske abnormaliteter blev evalueret hos 117 af hele populationen på 176 behandlede patienter. Af disse 117 patienter var 61 positive for FIP1L1-PDGFR α fusionkinase. Yderligere 4 HES patienter blev fundet FIP1L1-PDGFR α positive i 3 andre publicerede kasuistikker. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α fusionkinase-positive patienter opnåede CHR, som vedvarede i måneder (varighed fra 1+ til 44+ måneder censureret på opgørelsestidspunktet). Som beskrevet i en nylig publikation opnåede 21 af disse 65 patienter også komplet molekylær remission med en median opfølgningstid på 28 måneder (varierende fra 13-67 måneder). Patienternes alder varierede fra 25 til

72 år. Derudover angav investigatorene symptomatisk bedring af andre organ dysfunktioner i kasuistikkerne. Bedring blev rapportert for: hjerte, nervesystem, hud/subkutant væv, respiratoriske/thorakale/ mediastinale, muskuloskeletale/bindevævs/kar og gastrointestinale organsystemer.

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med HES/CEL. I tre publikationer var der rapporteret om tre (3) patienter med HES og CEL forbundet med PDGFR-omlejring. Alderen på disse patienter rangerede fra 2 til 16 år, og imatinib blev givet i en dosis på 300 mg/m² dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 200 til 400 mg dagligt. Alle patienter opnåede komplet hæmatologisk respons, komplet cytogenetisk repons og/eller komplet molekylært respons.

Kliniske undersøgelser vedrørende inoperabel og/eller metastaserende GIST

Der er udført en åben, randomiseret, ikke-kontrolleret, multinational fase II-undersøgelse med patienter med inoperable eller metastaserende maligne gastrointestinale bindevævstumorer (GIST). I denne undersøgelse inkluderedes 147 patienter, der randomiseredes til enten 400 mg eller 600 mg oralt en gang daglig, i op til 36 måneder. Disse patienter var i aldersgruppen 18-83 år og havde en patologisk diagnose af Kit-positiv malignt GIST, der var inoperabelt og/eller metastaserende. Der udførtes rutinemæssigt immunohistokemi med Kit antistof (A-4502, polyklonalt kaninserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) i overensstemmelse med analyse ved avidin-biotin-peroxidasekompleksetmetode efter antigengensfindning.

Tegn på effekt baseredes primært på objektive responsrater. Tumorere skulle være målelige i mindst et sygdoms område og responskarakterisering baseret på SWOG-kriterier (Southwestern Oncology Group). Resultaterne er angivet i Tabel 6.

Tabel 6 Bedste tumorrespons i undersøgelse STIB2222 (GIST)

Bedste respons	Alle doser (n=147)
	n (%)
Komplet respons	1 (0,7)
Partielt respons	98 (66,7)
Stabil sygdom	23 (15,6)
Progressiv sygdom	18 (12,2)
Kan ikke vurderes	5 (3,4)
Ukendt	2 (1,4)

Der sås ingen forskelle i responsrater mellem de to doseringsgrupper. En betydelig gruppe patienter, som havde stabil sygdom ved interimanalysen opnåede delvist respons med længere behandling (median opfølgningstid på 31 måneder). Median tid til respons var 13 uger (95% konfidensinterval 12-23). Median tid til svigtende behandling hos respondenter var 122 uger (95% konfidensinterval 106-147), mens i den overordnede studiepopulation var 84 uger (95% konfidensinterval 71-109). Den mediane overordnede overlevelse er endnu ikke nået. Kaplan-Meier estimatet for overlevelse efter 36 måneders opfølgning er 68%.

I to kliniske undersøgelser (studie B2222 og et mellemgruppe studie S0033) blev den daglige dosis optrappet til 800 mg hos patienter, hvis sygdom fremskrider ved de lavere daglige doser på 400 mg eller 600 mg. Den daglige dosis blev optrappet til 800 mg hos et total på 103 patienter; 6 patienter opnåede delvist respons og 21 patienter opnåede stabilisering af deres sygdom efter optrapning af dosis med et overordnede klinisk fordel på 26%. Fra tilgængelig sikkerhedsdata ser det ikke ud til, at sikkerhedsprofilen for imatinib ændres ved optrapning af dosis til 800 mg daglig til patienter, hvis sygdom fremskrider ved de lavere doser på 400 mg eller 600 mg daglig.

Kliniske studier vedrørende adjuverende GIST

Som adjuverende behandling blev imatinib undersøgt i et multicenter, dobbeltblindet, længerevarende placebokontrolleret fase III klinisk forsøg (Z9001), der involverede 773 patienter. Alderen på denne patientgruppe varierede fra 18 til 91 år. Patienter, der blev inkluderet, havde en histologisk diagnose af

primær GIST, udtrykt som Kit protein ved immunokemi og en tumorstørrelse på ≥ 3 cm med fuldstændig resektion af primær GIST inden for 14-70 dage før registrering i studiet. Efter resektion af primær GIST blev patienterne randomiseret til en af de to behandlingsarme: imatinib 400 mg/dag eller tilsvarende placebo i et år.

Undersøgelsens primære effektmål var recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tiden fra dato for randomisering til dato for tilbagefald eller død uanset årsag.

Imatinib forlængede signifikant RFS, idet 75% af patienterne var recidivfrie efter 38 måneder i imatinib-gruppen i forhold til efter 20 måneder i placebo-gruppen (95% konfidensinterval, [30 – ikke estimerbare]; [14 – ikke estimerbare]); (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). På et år var den samlede RFS signifikant bedre for imatinib (97,7%) i forhold til placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Risikoen for tilbagefald var således reduceret med ca. 89% sammenlignet med placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Risikoen for tilbagefald hos patienter efter operation af deres primære GIST blev retrospektivt vurderet ud fra følgende prognostiske faktorer: tumorstørrelse, mitotisk indeks, tumorplacering. Data fra mitotisk indeks var tilgængelige for 556 ud af 713 i intention-to-treat (ITT) gruppen. Resultaterne fra undergruppen-analysen, der blev vurderet ved risikoklassifikationer ifølge the United States National Institutes of Health (NIH) og the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), er vist i Tabel 7. Der blev ikke observeret nogle fordele i den lave eller meget lave risikogruppe. Der er ikke blevet observeret nogen fordel i total overlevelse.

Tabel 7 Resumé af RFS-analyse for det kliniske forsøg Z9001 ved NIH og AFIP risikoklassifikationer

Risiko-kriterier	Risikoniveau	% af patienter	Antal tilfælde / Antal patienter	Samlet hazard ratio (95 % CI)*	RFS rater (%)		
					imatinib vs. placebo	12 måneder	24 måneder
						imatinib vs. placebo	imatinib vs. placebo
NIH	Lav	29.5	0/86 vs. 2/90	I.E. 0.59 (0.17; 2.10)) 0.29 (0.18; 0.49)	100 vs. 98.7	100 vs.	
	Mellem	25.7	4/75 vs. 6/78		100 vs. 94.8	95.5	
	Høj	44.8	21/140 vs. 51/127		94.8 vs. 64.0	97.8 vs. 89.5 80.7 vs. 46.6	
AFIP	Meget lav	20.7	0/52 vs. 2/63	I.E. I.E. 0.16 (0.03; 0.70) 0.27 (0.15; 0.48)	100 vs. 98.1	100 vs.	
	Lav	25.0	2/70 vs. 0/69		100 vs. 100	93.0	
	Moderat	24.6	2/70 vs. 11/67		97.9 vs. 90.8	97.8 vs. 100	
	Høj	29.7	16/84 vs. 39/81		98.7 vs. 56.1	97.9 vs. 73.3 79.9 vs. 41.5	

* Fuldstændig opfølgingsperiode; IE – Ikke estimerbar

Et andet multicenter, åbent fase-III-studie (SSG XVIII/AIO) sammenlignede 12 måneders behandling med imatinib 400 mg/dag vs. 36 måneders behandling hos patienter efter kirurgisk resektion af GIST og en af følgende: tumordiameter > 5 cm og antal mitoser $> 5/50$ HPF (high power fields); eller tumordiameter > 10 cm og uanset antal mitoser; eller tumor af enhver størrelse med antal mitoser $> 10/50$ HPF; eller tumorer, der er bristet i bughulen. Der var i alt 397 patienter, der gav samtykke og blev randomiseret til studiet (199 patienter i 12 måneders armen og 198 patienter i 36 måneders armen), medianalderen var 61 år (interval fra 22 til 84 år). Mediantiden til follow-up var 54 måneder

(fra dato for randomisering til data cut-off) med i alt 83 måneder mellem den første randomiserede patient og cut-off datoen.

Studiets primære endepunkt var recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tiden fra randomisering til dato for tilbagefald eller død af enhver årsag.

Imatinib-behandling i 36 måneder forlængede signifikant RFS sammenlignet med 12 måneders imatinib-behandling (samlet hazard ratio (HR) = 0,46 [0,32-0,65], $p < 0,0001$) (Tabel 8, Figur 1).

Derudover forlængede 36 måneders imatinib-behandling signifikant den totale overlevelse (OS) sammenlignet med 12 måneders imatinib-behandling (HR = 0,45 [0,22-0,89], $p = 0,0187$) (Tabel 8, Figur 2).

Længere behandlingsvarighed (>36 måneder) kan muligvis forsinke yderligere tilbagefald. Det er dog fortsat uvist, hvilken indflydelse dette fund har på den totale overlevelse.

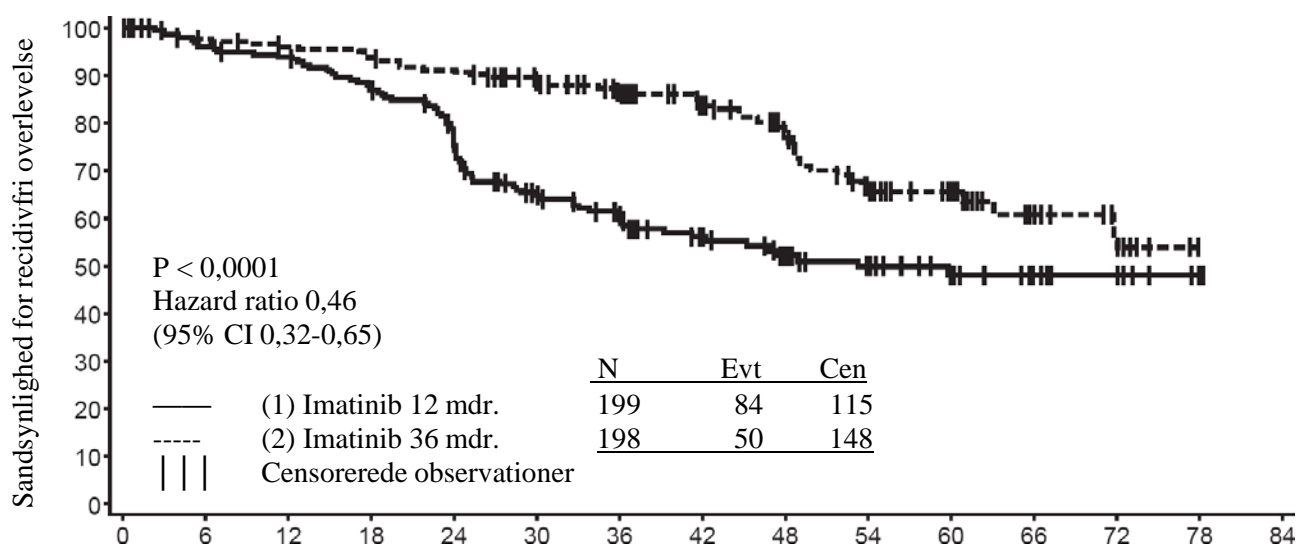
Det totale antal dødsfald var 25 i 12 måneders behandlingsarmen og 12 i 36 måneders behandlingsarmen.

Behandling med imatinib i 36 måneder var superior til behandling i 12 måneder i ITT-analysen, dvs. inklusive hele studiepopulationen. I en planlagt undergruppe-analyse af mutationstype var HR 0,35 [95% konfidensinterval: 0,22-0,56] for RFS ved 36 måneders behandling af patienter med mutationer i exon 11. Der kan ikke drages nogle konklusioner for andre mindre almindelige mutations-undergrupper på grund af det lille antal observerede tilfælde.

Tabel 8 12 måneders og 36 måneders imatinib-behandling (SSGXVIII/AIO forsøg)

RFS	12 måneders behandlingsarm % (CI)	36 måneders behandlingsarm % (CI)
12 måneder	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 måneder	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 måneder	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 måneder	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 måneder	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
Overlevelse		
36 måneder	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 måneder	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 måneder	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

Figur 1 Kaplan-Meier-endepunkts-estimer for primær recidivfri overlevelse (ITT-population)

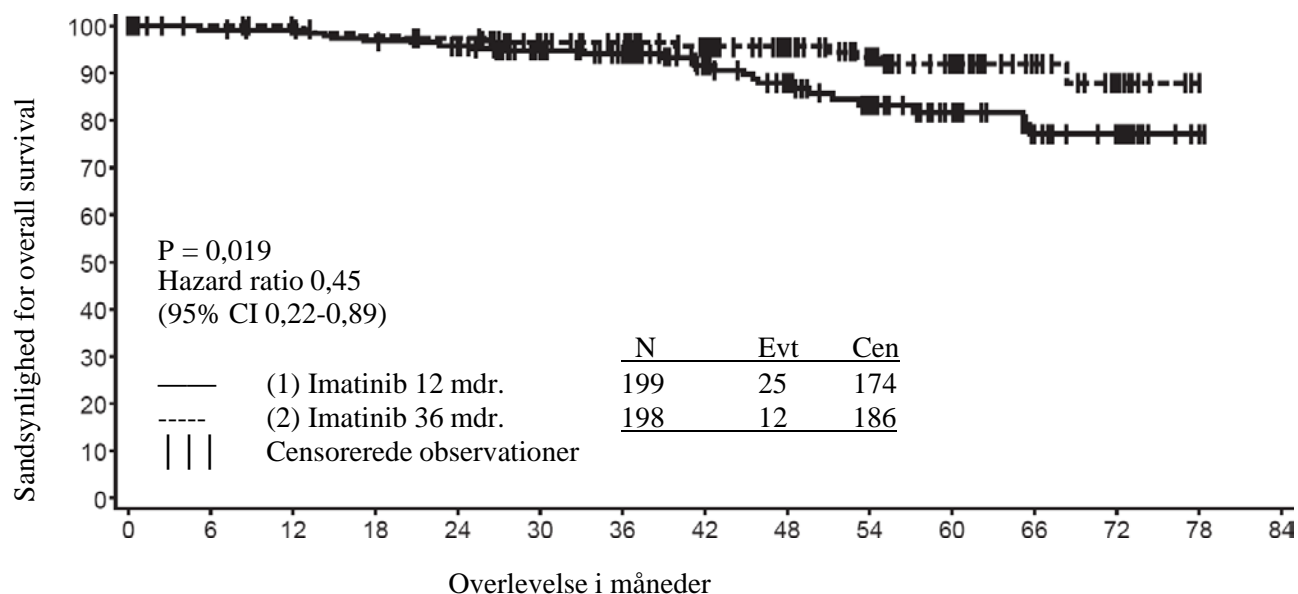


Overlevelsestid i måneder

Risiko : Tilfælde

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

Figur 2 Kaplan-Meier-estimer for total overlevelse (ITT-population)



Risiko : Tilfælde

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

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med c-Kit-positiv GIST. I syv publikationer var der rapporteret om sytten (17) patienter med GIST (med eller uden Kit og PDGFR-mutationer). Alderen på disse patienter rangerede fra 8 til 18 år, og imatinib blev givet ved både adjuverende og metastatiske forhold i doser, der lå i intervallet fra 300 til 800 mg daglig. Hovedparten af de pædiatriske patienter, der blev behandlet for GIST, manglede data, der bekræftede c-Kit eller PDGFR-mutationer, hvilket kan have ført til varierende kliniske udfald.

Kliniske studier ved DFSP

Der er udført et åbent multicenter fase II-klinisk forsøg (studie B2225) med inklusion af 12 patienter med DFSP, som blev behandlet med imatinib 800 mg daglig. Alderen hos patienterne med DFSP varierede fra 23 til 75 år; DFSP var på tidspunktet for inklusion i studiet metastaseret, recideret lokalt efter initial resektionskirurgi og vurderet som ikke modtagelig for yderligere resekerende kirurgi. Det primære bevis for effekt var baseret på onjektive responsrater. Af de 12 inkluderede patienter responderede 9, en komplet og 8 partielt. Tre af de partielt responderende blev sygdomsfri efter kirurgi. Den mediane varighed af behandlingen i studie B2225 var 6,2 måneder med en maksimum varighed på 24,3 måneder. Yderligere seks patienter, behandlet med imatinib, er blevet beskrevet i 5 publicerede kasuistikker, alderen varierede fra 18 måneder til 49 år. De voksne patienter, som er beskrevet i publiceret litteratur blev behandlet med enten 400 mg (fire tilfælde) eller 800 mg (et tilfælde) imatinib daglig. Den pædiatriske patient fik 400 mg/m²/daglig, hvilket efterfølgende blev øget til 520 mg/m²/daglig. Fem patienter responderede, 3 komplet og 2 partielt. Den mediane behandlingsvarighed i publiceret litteratur varierede mellem 4 uger og mere end 20 måneder. Translokationen t(17:22) [(q22;q13)], eller dets gen-produkt, var til stede i næsten alle respons på imatinib-behandling.

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med DFSP. I tre publikationer var der rapporteret om fem (5) patienter med DFSP og PDGFR-omlejring. Alderen på disse patienter rangerede fra nyfødt til 14 år, og imatinib blev givet i en dosis på 50 mg dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 400 til 520 mg/m² dagligt. Alle patienter opnåede delvist og/eller komplet respons.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Imatinibs farmakokinetik

Imatinibs farmakokinetik er evalueret i dosisintervallet: 25–1.000 mg. Plasmafarmakokinetiske profiler blev analyseret på dag 1 og på enten dag 7 eller dag 28, hvor plasmakoncentrationerne havde nået steady-state.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for imatinib er 98%. Der var stor variabilitet patienterne i mellem i plasmaimatinib AUC efter en oral dosis. Når imatinib indtages i forbindelse med et måltid med høj fedtprocent, reduceres absorptionen af imatinib minimalt (11%’s fald i C_{max} og forlængelse af t_{max} med 1,5 time), med et lille fald i AUC (7,4%) sammenlignet med fastende. Tidligere gastrointestinale indgrebs påvirkning af lægemiddelabsorptionen er ikke undersøgt.

Fordeling

Baseret på *in vitro* undersøgelser, bindes, ved kliniske relevante koncentrationer af imatinib, ca. 95% til plasmaproteiner, hovedsagelig albumin og alfa-syre-glycoprotein, med en mindre binding til lipoproteiner.

Biotransformation

Den cirkulerende hovedmetabolit i mennesker er N-demethyl-piperazinderivatet, som udviser samme potens *in vitro* som det stof, den er afledt af. Plasma AUC for denne metabolit blev kun fundet at være 16% af AUC for imatinib. Plasmaproteinbindingen af den N-demethylerede metabolit er sammenlignelig med den for hovedkomponenten.

Imatinib og N-demethylmetabolitten udgjorde tilsammen ca. 65% af den cirkulerende radioaktivitet ($AUC_{(0-48h)}$). Den resterende cirkulerende radioaktivitet bestod af en række mindre metabolitter.

In vitro resultater viste, at CYP3A4 var det primære CYP-enzym som katalysator af biotransformationen af imatinib. Af en række potentielt samtidigt administrerede lægemidler (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabin, erythromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, phenoxymethylpenicillin) hæmmede kun erythromycin (IC_{50} 50 μ m) og fluconazol (IC_{50} 118 μ m) imatinib-metabolismen i et omfang, der kunne have klinisk betydning.

Imatinib blev *in vitro* vist at være en kompetitiv hæmmer af markørsubstrater for CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5. K_i værdier i humane levermikrosomer var henholdsvis 27; 7,5 og 7,9 μ mol/l. Maksimale plasmakoncentrationer af imatinib er hos patienter 2–4 μ mol/l, og hæmning af CYP2D6 og/eller CYP3A4/5-medieret metabolisme af samtidigt administrerede lægemidler er derfor mulig. Imatinib interfererede ikke med biotransformationen af 5-fluorouracil, men hæmmede paclitaxelmetabolismen på grund af kompetitiv hæmning af CYP2C8 ($K_i = 34,7$ μ m). Denne K_i værdi er langt højere end de forventede plasmaniveauer af imatinib hos patienter, og der forventes derfor ingen interaktion i forbindelse med samtidig administration af hverken 5-fluorouracil eller paclitaxel og imatinib.

Elimination

Baseret på fremkomne stof(fer) efter oral dosis af ^{14}C -mærket imatinib, gen fandtes ca. 81% af dosis inden for 7 dage i fæces (68% af dosis) og urin (13% af dosis). Uomdannet imatinib er ansvarlig for ca. 25% af dosis (5% urin og 20% fæces), resten er metabolitter.

Plasmafarmakokinetik

Efter oral administration til raske frivillige var $t_{1/2}$ ca. 18 timer, hvilket indikerer, at dosering 1 gang daglig er passende. Øgningen i gennemsnitlig AUC ved dosisøgning efter oral administration var lineær og dosisproportional i intervallet 25–1.000 mg imatinib. Der var ingen ændringer i imatinibs kinetik ved gentagen dosering, og akkumulering var 1,5–2,5 gange ved steady-state ved dosering 1 gang daglig.

Farmakokinetik hos GIST-patienter

Hos GIST-patienter var optagelsen ved steady-state 1,5 gange højere end den observeret hos CML-patienter ved samme dosis (400 mg daglig). Ved præliminær populationsfarmakokinetikanalyse hos GIST-patienter fandtes 3 variable (albumin, leukocytter og bilirubin) at have statistisk signifikant

indflydelse på imatinibs farmakokinetik. Fald i albuminværdier forårsagede nedsat clearance (CL/f); og stigninger i leukocyttal forårsagede fald i Cl/f. Disse associationer er dog ikke tilstrækkeligt udtalte til at udløse dosisjusteringer. I denne patientpopulation kan levermetastaser potentielt medføre leverinsufficiens og nedsat metabolisme.

Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetiske analyser hos CML-patienter har vist, at alder har en lille effekt på fordelingsvolumen (12% stigning hos patienter >65 år). Denne ændring menes ikke at være klinisk signifikant. Kropsvægtens betydning for clearance af imatinib er således, at for patienter, der vejer 50 kg, forventes den gennemsnitlige clearance at være 8,5 l/t, mens den for patienter, der vejer 100 kg, vil stige til 11,8 l/t. Disse ændringer anses ikke for at være tilstrækkelige til at indføre dosisjusteringer på basis af kg kropsvægt. Køn har ingen betydning for imatinib's kinetik.

Farmakokinetik hos børn og unge

Ligesom hos voksne absorberedes imatinib hurtigt hos pædiatriske patienter efter oral administration i både fase I- og fase II-undersøgelser. Doser på 260 og 340 mg/m²/dag til børn og unge gav samme optagelse som doser på henholdsvis 400 mg og 600 mg til voksne. Sammenligningen af AUC₍₀₋₂₄₎ på dag 8 og dag 1 ved 340 mg/m²/dag dosisniveauet viste en 1,7 gang højere lægemiddelakkumulering efter gentagen dosering, én gang daglig.

Baseret på den poolede farmakokinetiske populationsanalyse hos børn med hæmatologiske sygdomme (CML, Ph+ ALL eller andre hæmatologiske sygdomme behandlet med imatinib), stiger imatinib-clearance med stigende legemsoverflade. Efter korrigeret for legemsoverflade-effekten havde andre demografiske faktorer som alder, kropsvægt og kropsmasseindeks (*body mass index*) ikke klinisk signifikant effekt på imatinib-eksponeringen. Analysen bekræftede, at imatinib-eksponeringen hos børn, som fik 260 mg/m² en gang daglig (højst 400 mg en gang daglig) eller 340 mg/m² en gang daglig (højst 600 mg en gang daglig), svarede til eksponeringen hos voksne, som fik imatinib 400 mg eller 600 mg en gang daglig.

Nedsat organfunktion

Imatinib og dets metabolitter udskilles kun i ubetydelig grad via nyrerne. Patienter med mild og moderat nedsat nyrefunktion ser ud til at have større plasmaeksponering end patienter med normal nyrefunktion. Eksponeringen er ca. 1,5- til 2- fold, svarende til en 1,5-gangs stigning af plasma AGP som imatinib binder stærkt til. Udskilning af fri imatinib er sandsynligvis sammenlignelig for nedsat nyrefunktion og normal nyrefunktion, eftersom udskillelse via nyren kun udgør en mindre elimineringsvej for imatinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Selvom resultaterne fra en farmakokinetisk analyse viste, at der var en betydelig variation mellem forsøgspersoner, øgede den gennemsnitlige eksponering af imatinib sig ikke hos patienter med varierende grad af nedsat leverfunktion, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Imatinibs non-kliniske sikkerhedsprofil blev vurderet hos rotter, hunde, aber og kaniner.

Toksicitetsundersøgelser med gentagen dosering viste milde til moderate hæmatologiske forandringer hos rotter, hunde og aber, ledsaget af knoglemarvsændringer hos rotter og hunde.

Leveren var målorganet hos rotter og hunde. Der sås milde til moderate stigninger i transaminaser og lette stigninger i kolesterol, triglycerider, totale protein- og albuminniveauer hos begge dyrearter. Der sås ingen histopatologiske forandringer i rottelever. Der sås svær levertoksicitet hos hunde behandlet i 2 uger, inkluderende forhøjede leverenzymmer, hepatocellulær nekrose, galdevejsnekrose samt galdevejshyperplasia.

Der sås nyretoksicitet hos aber behandlet i 2 uger, inkluderende fokal mineralisering og dilatation af nyretubuli samt tubulær nefrose. Der sås forhøjet se-carbamid og se-creatinin hos adskillige af disse

dyr. Ved doser ≥ 6 mg/kg, sås hos rotter i 13-ugers undersøgelsen hyperplasi af det transitoriske epithel i nyrepapillerne og i urinblæren, uden ændringer i serum- eller urinparametre. Der sås øget incidens af opportunistiske infektioner ved kronisk imatinib-behandling.

Der fandtes i en 39-ugers undersøgelse med aber ingen NOAEL (no observed adverse effect level/niveau ved ingen observeret bivirkningseffekt) ved den laveste dosis på 15 mg/kg, ca. 1/3 af den maksimale humane dosis på 800 mg baseret på legemsoverfladeareal. Behandlingen resulterede hos disse dyr i en forværring af normalt kontrollerede malariainfektioner.

Imatinib ansås ikke som værende genotoksisk i *in vitro* bakteriecelleundersøgelse (Ames test), i *in vitro* pattedyrscelleundersøgelse (muselymfom) samt i *in vivo* rottemikronukleusundersøgelse. Der sås positiv genotoksisk effekt med imatinib i en *in vitro* pattedyrscelleundersøgelse (kinesisk hamsterovarium) for clastogenicitet (kromosomafvigelse) ved metabolisk aktivering. To intermediatorer i fremstillingsprocessen, der også tilstede i det endelige produkt, er positive for mutagenese i Ames testen. En af disse intermediatorer var også positiv i muselymfomtesten.

I en fertilitetsundersøgelse med hanrotter doseret i 70 dage før parring, sås nedsat testikel- og epididymisvægt samt reduceret antal bevægelige sædceller ved 60 mg/kg, ca. svarende til den maksimale kliniske dosis på 800 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal. Dette sås ikke ved doser ≤ 20 mg/kg. Der sås også en let til moderat reduktion i spermatogenesis hos hunde ved orale doser ≥ 30 mg/kg. Når hunrotter doseredes 14 dage inden parring og vedvarende til gestationsdag 6, sås ingen effekt på parringen eller antallet af gravide hunner. Ved en dosis på 60 mg/kg, havde hunrotterne et signifikant føtaltab efter implantation og et reduceret antal levende fostre. Dette sås ikke ved doser ≤ 20 mg/kg.

I et oralt præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter sås rødt, vaginalt udflåd i gruppen med 45 mg/kg/dag på enten dag 14 eller dag 15 efter gestation. Der sås ved samme dosis øgning i antallet af dødfødte unger, såvel som i antallet af unger der døde postpartum mellem dag 0 og dag 4. I F₁ - afkommet var den gennemsnitlige kropsvægt ved samme dosisniveau reduceret fra fødsel til aflivning og antallet af kuld der opfyldte kriteriet for præputial separation var let nedsat. F₁ fertilitet var ikke påvirket, mens der sås et øget antal resorptioner og et nedsat antal levende fostre ved 45 mg/kg/dag. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag for både moderdyr og F₁ generation (en 1/4 af den maksimale humane dosis på 800 mg).

Imatinib var teratogent hos rotter ved administration under organgenese ved doser ≥ 100 mg/kg, ca. svarende til den maksimale kliniske dosis på 800 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal. Teratogene virkninger inkluderede exencephali eller encephalocoele, manglende/reducerede frontale knogler og manglende parietalknogler. Disse virkninger sås ikke ved doser ≤ 30 mg/kg.

I et juvenilt udviklingstoksikologisk rottestudie blev der ikke identificeret nye målorganer (dag 10 til 70 postpartum) med hensyn til kendte målorganer hos voksne rotter. I det juvenile toksikologistudie blev der set effekt på vækst samt forsinket vaginalåbning og præputial separation ved ca. 0,3 til 2 gange den gennemsnitlige pædiatriske eksponering ved den højst anbefalede dosis på 340 mg/m². Derudover blev der set mortalitet hos juvenile dyr (omkring fravænningsfase) ved ca. 2 gange den gennemsnitlige pædiatriske eksponering ved den højst anbefalede dosis på 340 mg/m².

I et 2-års karcinogenicitetsstudie i rotter resulterede administration af imatinib på 15, 30 og 60 mg/kg/dag i en signifikant reduktion i levetiden ved 60 mg/kg/dag for hanner og for hunner ved ≥ 30 mg/kg/dag. Histopatologiske undersøgelser af de afdøde rotter afslørede kardiomyopati (for begge køn), kronisk progressiv nefropati (hunkøn) og papillomaer på forhuden som hovedårsag til død eller begrundelse for aflivning. Målorganerne for neoplastiske ændringer var nyrerne, urinblæren, urinrøret, fedtkirtlerne på forhuden og klitoris, tyndtarmen, bisskjoldbruskkirtlerne, binyrerne og den ikke-kirtellignende del af maven.

Papillomaer/carcinomer i fedtkirtlerne på forhuden/klitoris blev set fra 30 mg/kg/dag og højere, som svarer til cirka 0,5 eller 0,3 gange den daglige humane eksponering (baseret på AUC) på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag. Dette svarer til 0,4 gange den daglige eksponering (baseret på AUC)

hos børn og unge på 340 mg/m²/dag. Niveaueet for ingen observeret effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Renale adenomer/carcinomer, papillomaer i blæren og urinrøret, adenocarcinomer i tyndtarmen, adenomer i biskjoldbruskkirtlerne, de benigne og maligne tumorer i binyremarven og ikke-kirtellignende ventrikelpapillomaer/carcinomer blev observeret ved 60 mg/kg/dag. Dette svarer til ca. 1,7 eller 1 gang den humane daglige eksponering (baseret på AUC) på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 1,2 gange den daglige eksponering hos børn og unge (baseret på AUC) på 340 mg/m²/dag. Niveaueet for ingen observeret effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen og betydningen for mennesker af disse resultater i karcinogenicitetsstudiet hos rotter er endnu ikke afklaret.

Non-neoplastisk skade, som ikke er identificeret ved tidligere non-kliniske studier, er i det kardiovaskulære system, pankreas, endokrine organer og tænder. Den vigtigste ændring er hjertehypertrofi og dilation, som i nogle dyr kan føre til tegn på hjerteinsufficiens.

Det aktive stof imatinib viser en miljørisiko for sedimentlevende organismer

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletkerne:

Hypromellose 6 cps (E464)

Mikrokrystallinsk cellulose ph 102

Crospovidon

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

Tabletovertræk:

Hypromellose 6 cps (E464)

Talkum (E553b)

Polyethylenglycol

Jernoxid, gul (E 172)

Jernoxid, rød (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

PVC/PVdC/alu-blister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

Alu/alu-blister:

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Imatinib Accord 100 mg tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blister eller alu/alu-blister.

Pakninger indeholdende 20, 60, 120 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Desuden kan Imatinib Accord 100 mg tabletter fås i perforeret enhedsdosis-blister af PVC/PVdC/alu eller alu/alu i pakningsstørrelser med 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 120 x 1 eller 180 x 1 filmovertrukne tabletter.

Imatinib Accord 400 mg tabletter

PVC/PVdC/aluminium-blister eller alu/alu-blister.

Pakninger indeholdende 10, 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.

Desuden kan Imatinib Accord 400 mg tabletter fås i perforeret enhedsdosis-blister af PVC/PVdC/alu eller alu/alu i pakningsstørrelser med 30 x 1, 60 x 1 eller 90 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Imatinib Accord 100 mg tabletter

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

EU/1/13/845/023-027

Imatinib Accord 400 mg tabletter

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

EU/1/13/845/028-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 1. juli 2013

Dato for seneste fornyelse: 19. april 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter

imatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg imatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmovertrukne tabletter
60 filmovertrukne tabletter
120 filmovertrukne tabletter
180 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter
120 x 1 filmovertrukne tabletter
180 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvendes som foreskrevet af lægen.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PVdC/alu-blister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019
EU/1/13/845/023-027

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imatinib Accord 100 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter

imatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter

imatinib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 400 mg imatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
30 x 1 filmovertrukne tabletter
60 x 1 filmovertrukne tabletter
90 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse. Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Anvendes som foreskrevet af lægen.

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

PVC/PVdC/alu-blister:

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL ELLER AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/028-030

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Imatinib Accord 400 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter

imatinib

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Imatinib Accord 100 mg filmovertukne tabletter

Imatinib Accord 400 mg filmovertukne tabletter

imatinib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imatinib Accord
3. Sådan skal du tage Imatinib Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Imatinib Accord er et lægemiddel, der indeholder et aktivt stof kaldet imatinib. Dette lægemiddel virker ved at hæmme væksten af unormale celler ved de sygdomme, der er nævnt nedenfor. Disse omfatter nogle former for kræft.

Imatinib Accord er en behandling til voksne og børn og unge mod:

- **Kronisk myeloid leukæmi (CML).** Leukæmi er kræft i de hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer hjælper som regel kroppen med at bekæmpe infektioner. Kronisk myeloid leukæmi er en type leukæmi, hvor nogle bestemte unormale hvide blodlegemer (der kaldes myeloide celler) vokser ukontrolleret.
- **Philadelphia kromosom positiv akut lymfoblast leukæmi (Ph-positiv ALL).** Leukæmi er kræft i de hvide blodlegemer. Hvide blodlegemer hjælper som regel kroppen med at bekæmpe infektioner. Akut lymfoblast leukæmi er en form af leukæmi, hvor visse abnorme hvide blodlegemer (kaldet lymfoblaster) vokser ukontrolleret. Imatinib Accord hæmmer væksten af disse celler.

Imatinib Accord anvendes til behandling af voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sygdomme (MDS/MDP).** Disse er en gruppe af sygdomme i blodet, hvor nogle blodlegemer begynder at vokse ukontrolleret. Imatinib Accord hæmmer væksten af disse blodlegemer i en vis undergruppe af disse sygdomme.
- **Hypereosinofil syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukæmi (CEL).** Disse er sygdomme i blodet, i hvilke visse blodlegemer (kaldet eosinofile celler) begynder at vokse ukontrolleret. Imatinib Accord hæmmer væksten af disse celler i en vis undergruppe af disse sygdomme.
- **Ondartede bindevævstumorer i mavetarmsystemet (gastrointestinale stromal tumorer (GIST)).** GIST er en kræftform i mavesækken og tarmen. Den opstår ved en ukontrolleret cellenvækst af disse organers bindevæv.
- **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).** DFSP er en kræftform i vævet under huden, hvor

visse celler vokser ukontrolleret. Imatinib Accord hæmmer væksten af disse celler.

I resten af denne indlægsseddel vil vi bruge forkortelserne, når vi omtaler disse sygdomme.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan Imatinib Accord virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel, kontakt din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Imatinib Accord

Imatinib Accord vil kun blive ordineret til dig af en læge med erfaring i behandlingen af kræft i blodet eller kræftknuder.

Følg omhyggeligt din læges anvisninger, selvom de er forskellige fra den generelle information i denne indlægsseddel.

Tag ikke Imatinib Accord

- hvis du er allergisk over for imatinib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Imatinib Accord (angivet i afsnit 6).

Hvis dette gælder for dig, **skal du fortælle din læge det, før du tager Imatinib Accord.**

Hvis du tror, du er allergisk, men ikke er sikker, skal du kontakte din læge for at få rådgivning.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Imatinib Accord:

- hvis du har eller har haft lever-, nyre- eller hjerteproblemer.
- hvis du tager medicin indeholdende levothyroxin, fordi din skjoldbruskkirtel er blevet fjernet.
- hvis du nogensinde har været eller måske er smittet med hepatitis B-virus. Dette skyldes, at Imatinib Accord kan forårsage, at hepatitis B-infektionen bliver aktiv igen, hvilket undertiden kan være dødeligt. Lægen vil omhyggeligt kontrollere dig for tegn på denne infektion, før behandlingen påbegyndes.
- hvis du får blå mærker, blødninger, feber, træthed og oplever forvirring, mens du tager Imatinib Accord, skal du kontakte din læge. Dette kan være tegn på beskadigelse af dine blodkar, hvilket kaldes trombotisk mikroangiopati (TMA).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, **skal du fortælle din læge det, før du tager Imatinib Accord.**

Du kan blive mere følsom overfor sollys, når du tager Imatinib Accord. Det er vigtigt at dække de områder af huden, som udsættes for solen, og at bruge solcreme med høj solbeskyttelsesfaktor (SPF). Disse forholdsregler gælder også for børn.

Du skal straks fortælle din læge, hvis du meget hurtigt tager på i vægt, **mens du er i behandling med Imatinib Accord.** kan forårsage, at din krop begynder at ophobe væske (svær væskeretention).

Mens du tager Imatinib Accord, vil din læge regelmæssigt kontrollere, om lægemidlet virker. Du vil også få taget blodprøver og blive vejlet regelmæssigt.

Børn og unge

Imatinib Accord bruges også til behandling af børn og unge med CML. Der er ingen erfaring med behandling af CML hos børn under 2 år og unge. Der er begrænset erfaring hos børn og unge og Ph-positiv ALL og meget begrænset erfaring med børn og unge med MDS/MPD, DFSP, GIST og HEL/CEL.

Nogle børn og unge, der får Imatinib Accord, kan vokse langsommere end normalt. Lægen vil kontrollere væksten ved regelmæssige besøg.

Brug af anden medicin sammen med Imatinib Accord

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept (såsom paracetamol), inklusive naturlægemidler (såsom perikon). Nogle lægemidler kan påvirke virkningen af Imatinib Accord, når de bruges samtidigt. De kan enten øge eller nedsætte virkningen af Imatinib Accord, hvilket kan resultere i enten flere bivirkninger, eller de kan gøre Imatinib Accord mindre virksomt. Imatinib Accord kan gøre det samme ved andre lægemidler.

Fortæl din læge hvis du tager medicin, der forebygger dannelsen af blodpropper.

Graviditet, amning og frugtbarhed

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Imatinib Accord anbefales ikke under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt, da det kan skade din baby. Din læge vil fortælle dig om de mulige risici, der er forbundet med brug af Imatinib Accord under graviditeten.
- Under behandlingen og i 15 dage efter ophør af behandlingen anbefales det, at kvinder som kan blive gravide, anvender effektiv beskyttelse mod graviditet.
- Du må ikke amme, mens du er i behandling og i 15 dage efter ophør af behandling med Imatinib Accord, da det kan skade din baby.
- Hvis du er bekymret for din frugtbarhed, mens du tager Imatinib Accord, skal du kontakte din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan blive svimmel eller søvrig eller få sløret syn, mens du tager dette lægemiddel. Hvis dette sker, bør du ikke køre bil eller bruge værktøj og maskiner, før du føler dig godt tilpas igen.

3. Sådan skal du tage Imatinib Accord

Din læge har udskrevet Imatinib Accord, fordi du lider af en alvorlig sygdom. Imatinib Accord kan hjælpe dig med at bekæmpe denne tilstand.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Det er vigtigt, at du tager det så længe, lægen eller apotekspersonalet fortæller dig, at du skal. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du må ikke stoppe med at tage Imatinib Accord, medmindre din læge fortæller dig det. Hvis du ikke er i stand til at tage medicinen, som din læge har foreskrevet, eller hvis du føler, at du ikke længere behøver den, skal du kontakte din læge med det samme.

Den sædvanlige dosis af Imatinib Accord er

Brug til voksne

Din læge vil fortælle dig, præcis hvor mange Imatinib Accord-tabletter, du skal tage.

- **Hvis du er i behandling for CML:**
Afhængigt af din tilstand er den almindelige startdosis enten 400 mg eller 600 mg:
 - **400 mg** som skal tages som 4 tabletter à 100 mg eller én tablet af 400 mg **én gang** daglig.
 - **600 mg** som skal tages som 6 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg plus to tabletter à 100 mg **én gang** daglig.
- **Hvis du er i behandling for GIST:**
Startdosis er 400 mg, som skal tages **én gang** dagligt.

Ved CML og GIST kan din læge foreskrive højere eller lavere dosis afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis din daglige dosis er 800 mg (8 tabletter à 100 mg eller to tabletter à 400 mg),

skal du tage 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg om morgenen og 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg om aftenen.

- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
Startdosis er 600 mg, som skal tages som 6 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg plus to tabletter à 100 mg **én gang** daglig.
- **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
Startdosis er 400 mg, som skal tages som 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg **én gang** daglig.
- **Hvis du behandles for HES/CEL:**
Startdosis er 100 mg, som skal tages som én tablet à 100 mg **én gang** daglig. Din læge kan beslutte at øge dosis til 400 mg, som skal tages som 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg **én gang** daglig afhængig af, hvordan du responderer på behandlingen.
- **Hvis du behandles for DSFP:**
Dosis er 800 mg pr. dag, som skal tages som 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg om morgenen og 4 tabletter à 100 mg eller én tablet à 400 mg om aftenen.

Brug til børn og unge

Lægen vil fortælle dig, hvor mange Imatinib Accord-tabletter, du skal give dit barn. Antallet af Imatinib Accord-tabletter afhænger af barnets tilstand, kropsvægt og højde. Den totale daglige dosis til børn og unge må ikke overstige 800 mg for CML-patienter og 600 mg for Ph+ALL-patienter. Behandlingen kan enten gives til dit barn som én daglig dosis, eller alternativt kan den daglige dosis deles og gives to gange (halvdelen om morgenen og den anden halvdel om aftenen).

Hvornår og hvordan skal du tage Imatinib Accord

- **Tag Imatinib Accord sammen med et måltid.** Dette vil hjælpe med at beskytte dig mod maveproblemer, når du tager Imatinib Accord.
- **Synk tabletterne hele med et stort glas vand.**

Hvis du ikke er i stand til at synke tabletterne, kan du opløse dem i et glas almindeligt vand eller æblejuice:

- Anvend ca. 50 ml til en 100 mg tablet og 200 ml til en 400 mg tablet.
- Omrør med en ske, indtil tablettene/tabletterne er fuldstændig opløst.
- Når tablettene/tabletterne er opløst, skal opløsningen drikkes med det samme. Der kan være spor af de opløste tabletter tilbage i glasset.

Hvor længe skal du tage Imatinib Accord

Bliv ved med at tage Imatinib Accord hver dag, så længe som din læge har foreskrevet det.

Hvis du har taget for meget Imatinib Accord

Hvis du ved et uheld har indtaget for mange tabletter, skal du kontakte din læge **med det samme**. Lægebehandling kan være nødvendig. Tag pakningen med dig.

Hvis du har glemt at tage Imatinib Accord

- Hvis du glemmer at tage en dosis, så tag den, så snart du kommer i tanker om det. Men hvis det næsten er tid til at tage den næste dosis, skal du springe den glemte dosis over.
- Fortsæt derefter med den planlagte dosering.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De er som regel lette til moderate.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter) **eller almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Hurtig vægtøgning. Imatinib Accord kan føre til, at din krop kan begynde at ophobe væske (svære ødemer).
- Symptomer på infektioner såsom feber, kraftige kulderystelser, ondt i halsen eller sår i munden. Imatinib Accord kan nedsætte antallet af hvide blodlegemer, så du lettere kan få infektioner.
- Hvis du oplever uventede blødninger eller blå mærker (når du ikke er kommet til skade).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter) **til sjældne** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 patienter)

- Brystmerter, uregelmæssig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, åndedrætsbesvær eller smerter ved vejrtrækning (tegn på lungeproblemer).
- Føle sig svimmel eller besvime (tegn på lavt blodtryk).
- Have kvalme med tab af appetitten, mørk urin, gul hud eller øjne (tegn på leverproblemer).
- Udslæt, rød hud med små blærer på læber, øjne, hud eller mund, afskallet hud, feber, hævede røde eller lilla hudområder, kløe, brændende fornemmelse, pustuløst udslæt (tegn på hudproblemer).
- Kraftige mavesmerter, blod i opkast, afføring eller urin, sortfarvet afføring (tegn på mave-tarm-sygdomme).
- Kraftigt nedsat urinmængde, følelse af tørst (tegn på nyreproblemer).
- Have kvalme med diarré og opkastning, mavesmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Kraftig hovedpine, svækkelse eller lammelser af lemmer eller ansigt, talebesvær, pludseligt bevidsthedstab (tegn på problemer med nervesystemet såsom blødning eller hævelse i kranie/hjerne).
- Bleghed, føle sig træt og stakåndet og have mørk urin (tegn på lavt antal røde blodceller).
- Øjensmerter eller svækkelse af dit syn, blødning i øjnene.
- Smerte i knogler eller led (tegn på osteonekrose).
- Blærer på hud eller slimhinder (tegn på pemfigus).
- Følelsesløse eller kolde tæer og fingre (tegn på Raynaud's syndrom).
- Pludselig hævelse og rødme af huden (tegn på en hudinfektion kaldet cellulitis).
- Hørebesvær.
- Muskelsvaghed, kramper og en unormal hjerterytme (tegn på ændringer i mængden af kalium i dit blod).
- Let ved at få blå mærker.
- Mavesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rød-brun urin, smerter eller svaghed i dine muskler (tegn på muskelproblemer).
- Bækkensmerter, nogle gange med kvalme og opkastninger med uventet vaginalblødning, føle sig svimmel eller besvime pga. nedsat blodtryk (tegn på problemer med dine æggestokke eller livmoder).
- Kvalme, åndenød, uregelmæssig hjerterytme (puls), uklar urin, træthed og/eller ubehag forbundet med abnorme resultater af laboratorieprøver (f.eks. højt indhold af kalium-, urinsyre- og calcium i blodet og lavt indhold af fosfor i blodet).
- Blodpropper i små blodkar (trombotisk mikroangiopati).

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Kombination af omfattende svært udslæt, følelse af at være syg, feber, højt indhold af visse hvide blodlegemer eller gul hud eller øjne (tegn på gulsot) med stakåndethed, brystmerter/ubehag, svært nedsat urinproduktion og tørst osv. (tegn på en behandlingsrelateret allergisk reaktion).

- Kronisk nyresvigt.
- Genopblussen (reaktivering) af hepatitis B-infektion, hvis du tidligere har haft hepatitis B (leverbetændelse type B).

Kontakt din læge med det samme, hvis du oplever en af ovenstående bivirkninger.

Andre bivirkninger kan omfatte

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Hovedpine eller følelse af træthed.
- Kvalme opkastninger, diarré eller fordøjelsesbesvær.
- Udslæt.
- Muskelkrampe eller led-, muskel- eller knoglesmerter mens du er i behandling med Imatinib Accord, eller efter du er stoppet med at tage Imatinib Accord.
- Hævelse, som fx af anklerner eller omkring øjnene.
- Vægtøgning.

Fortæl din læge, hvis du er meget påvirket af nogle af ovenstående symptomer.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Appetitløshed, vægttab eller smagsforstyrrelser.
- Føle sig svimmel eller svag.
- Svært ved at sove (søvnløshed).
- Flåd fra øjet med kløe, rødme og hævelse (betændelse af øjets bindehinde), øget tåreflåd eller sløret syn.
- Næseblod.
- Smerte eller oppustning af maven, luft i maven, halsbrand eller forstoppelse.
- Kløe.
- Usædvanligt hårtab eller udtynding af håret.
- Følelsesløshed i hænder eller fødder.
- Sår i munden.
- Hævede led og ledsmerter.
- Mundtørhed, tør hud eller tørre øjne.
- Nedsat eller øget følsomhed i huden.
- Hedeture, kulderystelser eller natlig svedtendens.

Fortæl din læge, hvis du er meget påvirket af nogle af ovenstående symptomer.

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Smertefulde røde knuder/knopper på huden, hudsmerte, rødme af huden (inflammation (betændelse) i fedtvævet under huden).
- Hoste, løbende eller lukket næse, følelse af tunghed eller smerter, som presser på området over øjnene eller på begge sider af næsen, tilstoppet næse, nysen, ondt i halsen, med eller uden hovedpine (tegn infektion i de øvre åndedrætsorganer).
- Svær hovedpine, der føles som en dunkende smerte eller en pulserende følelse, som regel på den ene side af hovedet og ofte ledsaget af kvalme, opkastning og lys- eller lydfølsomhed (tegn på migræne).
- Influenza-lignende symptomer (influenza).
- Smerte eller brændende fornemmelse ved vandladning, øget kropstemperatur, smerter i lysken eller bækkenområdet, rød- eller brunfarvet eller uklar urin (tegn på urinvejsinfektion).
- Smerte i eller hævelse af dine led (tegn på artralgi).
- En konstant følelse af nedtrykthed og mangel på interesse, hvilket afholder dig fra at udføre dine normale aktiviteter (tegn på depression).
- En følelse af frygt og bekymring sammen med fysiske symptomer så som et hamrende hjerte, svedudbrud, rystelser, tør mund (tegn på angst).
- Træthed/døsigthed/udtalt søvnbehov.
- Rystelser og usikre bevægelser (tremor).

- Nedsat hukommelse.
- Overvældende trang til at bevæge benene (*restless leg syndrome*).
- Høre lyde (fx ringen eller summen) i ørene, som ikke har nogen kilde udefra (tinnitus).
- Forhøjet blodtryk (hypertension).
- Bøvsen/ræben.
- Betændelse i læberne.
- Synkebesvær.
- Øget svedtendens.
- Misfarvning af huden.
- Skøre negle.
- Røde knopper eller bumser med hvid top rundt om hårrødderne, muligvis med smerte, kløe eller brændende fornemmelse (tegn på betændelse i hårsækkene, også kaldet folliculitis).
- Hudeksem med afskalning i flager eller afskalning af huden (eksfoliativ dermatitis).
- Brystforstørrelse (kan forekomme både hos mænd og kvinder).
- Dump smerte og/eller en følelse af tunghed i testiklerne eller den nedre del af maven, smerte ved vandladning, samleje eller udløsning, blod i urinen (tegn på væskeansamling i testiklerne).
- Besvær med at få eller opretholde en erektion (erektil dysfunktion).
- Kraftige eller urelemæssige menstruationer.
- Besvær med at opnå/opretholde seksuel ophidselse.
- Nedsat sexlyst.
- Smerter i brystvorterne.
- Generel følelse af at føle sig skidt tilpas (utilpashed).
- Virale infektioner, såsom forkølelsessår.
- Smerte i lænden som følge af en nyresygdom.
- Øget vandladning.
- Øget appetit.
- Smerte eller brændende fornemmelse i den øvre del af maven og/eller brystet (halsbrand), kvalme, opkastning, sure opstød, følelse af mæthed og oppustethed, sort-farvet afføring (tegn på mavesår).
- Stivhed i muskler og led.
- Unormale laboratorie-testresultater.

Fortæl din læge, hvis du er meget påvirket af nogle af ovenstående symptomer.

Sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1000 patienter)

- Forvirring.
- Misfarvning af negle.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data)

- Rødmen og/eller hævelse af håndflader eller fodsåler, hvilket kan være ledsaget af en prikkende følelse eller brændende smerte.
- Smertefulde og/eller blæredannende hudlæsioner.
- Langsommere vækst hos børn og unge.

Fortæl din læge, hvis du er meget påvirket af nogle af ovenstående symptomer.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- PVC/PVdC/alu-bliester:
Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.
- Alu/alu-bliester:
Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
- Pakningen må ikke anvendes, hvis den er beskadiget, eller der er tegn på, at pakningen har været åbnet.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Imatinib Accord indeholder:

- Aktivt stof: imatinibmesilat.
Hver Imatinib Accord 100 mg tablet indeholder 100 mg imatinib (som mesilat).
Hver Imatinib Accord 400 mg tablet indeholder 400 mg imatinib (som mesilat).
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrystallinsk cellulose, crospovidon, hypromellose 6 cps (E464), magnesiumstearat og vandfri kolloid silica. Tabletovertrækket består af hypromellose 6 cps (E464), talkum (E553b), polyethylenglycol, gul jernoxid (E172) og rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter er brun-orange, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med 'IM' og 'T1' på hver sin side af delekærven på den ene side, jævne på den anden side.

Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter er brun-orange, ovale, bikonvekse filmovertrukne tabletter, præget med 'IM' og 'T2' på hver sin side af delekærven på den ene side, jævne på den anden.

Imatinib Accord 100 mg filmovertrukne tabletter leveres i pakker, der indeholder 20, 60, 120 eller 180 tabletter, men ikke alle pakningsstørrelser fås nødvendigvis i dit land.

Desuden kan Imatinib Accord 100 mg tabletter fås i perforeret enhedsdosis-bliester af PVC/PVdC/alu eller alu/alu i pakningsstørrelser med 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 120 x 1 eller 180 x 1 filmovertrukne tabletter.

Imatinib Accord 400 mg filmovertrukne tabletter leveres i pakker, der indeholder 10, 30 eller 90 tabletter, men ikke alle pakningsstørrelser fås nødvendigvis i dit land.

Desuden kan Imatinib Accord 400 mg tabletter fås i perforeret enhedsdosis-bliester af PVC/PVdC/alu eller alu/alu i pakningsstørrelser med 30 x 1, 60 x 1 eller 90 x 1 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Polen

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>