

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 12,518 mg af laktósaeinhýdrati.

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

Hvert hart hylki inniheldur 50,072 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Hörð hylki af stærð „3“ með appelsínugulum botni og loki.

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

Hörð hylki af stærð „00“ með ljósbrúnan botn og lok.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Imatinib medac er ætlað til meðferðar hjá:

- Börnum með nýlega greint Fíladelfíulitnings (bcr-abl) jákvætt (Ph⁺) langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]), þar sem beinmergsskipti eru ekki talin eiga við sem fyrsta meðferð.
- Börnum með Ph⁺ CML í stöðugum (chronic) fasa eftir að meðferð með interferoni-alfa hefur ekki borið árangur, eða í hröðunarfasa (accelerated phase).
- Fullorðnum sjúklingum og börnum með Ph⁺ CML í bráðafasa (blast crisis).
- Fullorðnum sjúklingum og börnum með nýlega greint Fíladelfíulitnings jákvætt brátt eitilfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia) (Ph⁺ ALL) í tengslum við krabbameinslyfjameðferð.
- Fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt Ph⁺ ALL, sem einlyfjameðferð.
- Fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarsjúkdóma/mergfrumnafjölgunarsjúkdóma (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]) í tengslum við PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) endurröðun erfðavísa.
- Fullorðnum sjúklingum með langt gengið rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (chronic eosinophilic leukaemia [CEL]) með FIP1L1-PDGFR α endurröðun.

- Fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt gnúpahúðbandvefssarkmein (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]) og fullorðnum sjúklingum með endurkomið DFSP og/eða DFSP með meinvörpum, ef skurðaðgerð á ekki við.

Áhrif imatinibs á niðurstöðu beinmergsskipta hafa ekki verið staðfest.

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum er verkun imatinibs byggð á heildarblóðgildasvörun (overall hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) og lifun án versnunar þegar um er að ræða CML, blóðgildasvörun og litningasvörun þegar um er að ræða Ph+ ALL, MDS/MPD, blóðgildasvörun þegar um er að ræða HES/CEL og á hlutlægrei svörun hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt DFSP og/eða DFSP með meinvörpum. Reynsla af notkun imatinibs handa sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa er mjög takmörkuð (sjá kafla 5.1). Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengda lifun fyrir þessa sjúkdóma, nema hvað varðar nýgreint CML í stöðugum fasa.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma eða illkynja sarkmein, eftir því sem við á, á að hefja meðferðina.

Fyrir skammta sem eru 400 mg eða stærri (sjá skömmtunarleiðbeiningar hér á eftir) eru 400 mg hylki fánleg (þeim er ekki hægt að deila).

Taka á þann skammt sem við á inn með máltíð og stóru glasi af vatni til að draga úr hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en ef sólarhrings-skammturinn er 800 mg skal gefa hann sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, að morgni og að kvöldi.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt hylkjunum (t.d. börn), má hræra innihaldi hylkjanna út í glas af venjulegu vatni eða eplasafa.

Skammtar við CML hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í bráðafasa (blast crisis). Skilgreining á bráðafasa er kímfrumur (blasts) $\geq 30\%$ í blóði eða beinmerg eða sjúkdómur utan beinmergs, annar en lifrar- og miltistækkun.

Meðferðarlengd: Í klínískum rannsóknum var meðferð með imatinibi haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna. Ekki hefur verið rannsakað hvaða áhrif það hefur að stöðva meðferð eftir að fullkominni litningasvörun er náð.

Íhuga má aukningu skammta úr 600 mg í mest 800 mg (gefið sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá sjúklingum í bráðafasa, ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við CML hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m²). Mælt er með skammtinum 340 mg/m² á sólarhring handa börnum með CML í stöðugum fasa og í hröðunarfasa (ekki má nota stærri skammt en 800 mg á sólarhring). Hröðunarfasi er millistigsfasi milli stöðugs fasa og upphafs bráðafasa; hann er talinn vera fyrsta ábendingin um myndun ónæmis fyrir meðferðinni. Gefa má lyfið í einum skammti á dag eða skipta sólarhringskammtinum í tvennt, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Skammtaráðleggingarnar eru þessa stundina byggðar á fáum börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum undir 2 ára aldri.

Íhuga má aukningu skammta úr 340 mg/m² daglega í 570 mg/m² daglega (þó má ekki fara yfir heildar-skammtinn 800 mg) ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við Ph+ ALL hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með Ph+ ALL. Blóðsjúkdómafræðingar með sérþekkingu á meðferð við þessum sjúkdómi eiga að hafa yfirumsjón með öllum köflum meðferðarinnar.

Meðferðaráætlun: Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi imatinibs í skammtinum 600 mg/sólarhring samhliða innleiðslukafla meðferðar sem byggist á krabbameinslyfjum (induction phase), upprætingarkafla krabbameinslyfjameðferðar (consolidation chemotherapy) og viðhaldskafla krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 5.1), hjá sjúklingum með nýlega greint Ph+ ALL. Lengd meðferðar með imatinibi getur verið breytileg eftir meðferðaráætluninni sem valin er, en almennt gildir að lengri notkun imatinibs hefur skilað betri árangri.

Um fullorðna sjúklinga með endurkomið eða þrálátt Ph+ ALL gildir að meðferð með imatinibi einu sér, í skammtinum 600 mg/sólarhring, má nota þar til sjúkdómurinn tekur að versna.

Skammtar við Ph+ ALL hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m²). Mælt er með skammtinum 340 mg/m² á sólarhring handa börnum með Ph+ ALL (ekki má nota stærri skammt en 600 mg á sólarhring).

Skammtar við MDS/MPD hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 400 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með MDS/MPD.

Meðferðarlengd: Í einu klínísku rannsókninni sem gerð hefur verið hingað til var meðferð með imatinibi haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna (sjá kafla 5.1). Þegar greining upplýsinga fór fram var miðgildi meðferðarlengdar 47 mánuðir (24 dagar - 60 mánuðir).

Skammtar við HES/CEL hjá fullorðnum

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 100 mg/sólarhring handa sjúklingum með HES/CEL. Íhuga má að stækka skammtinn úr 100 mg í 400 mg hafi ekki komið fram aukaverkanir, ef mat á sjúklingunum leiðir í ljós ófullnægjandi svörun við meðferðinni. Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur ávinning af henni.

Skammtar við DFSP hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 800 mg/sólarhring fyrir sjúklinga með DFSP.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana, á við um allar ábendingar, hjá börnum og fullorðnum

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef fram kemur alvarleg aukaverkun við notkun imatinibs sem ekki tengist blóði, verður að bíða með meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju, eins og þurfa þykir, eftir því hversu alvarleg aukaverkunin var í upphafi.

Ef bilirubin hækkar > 3 x eðlileg efri mörk (IULN) eða ef lifrartransamínasir hækka > 5 x IULN á að bíða með imatinib þar til gildi bilirubins eru orðin < 1,5 x IULN og gildi transamínasa eru orðin < 2,5 x IULN. Þá má halda meðferð með imatinibi áfram með minni sólarhringskömmtum.

Hjá fullorðnum ætti að minnka skammtana úr 400 mg í 300 mg eða úr 600 mg í 400 mg, eða úr 800 mg í 600 mg og hjá börnum úr 340 mg í 260 mg/m²/sólarhring.

Aukaverkanir sem tengjast blóðmynd

Mælt er með minnkun skammta eða meðferðarrofi vegna alvarlegrar daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar, sbr. eftirfarandi töflu.

Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð:

Ábending fyrir meðferð	Daufkyrningafæð og blóðflagnafæð vegna eiturverkana	Skammtabreytingar
HES/CEL (upphafsskammtur 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram).
Stöðugur fasi CML og MDS/MPD (upphafsskammtur 400 mg) HES/CEL (við 400 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 300 mg.
Stöðugur fasi CML hjá börnum (við skammtinn 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 260 mg².
Hröðunarfasi CML og bráðafasi og Ph+ ALL (upphafsskammtur 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt af imatinibi í 400 mg. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 300 mg. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 300 mg.
Hröðunarfasi CML og bráðafasi, hjá börnum, (upphafsskammtur 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt imatinibs í 260 mg/m². Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 200 mg/m². Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 200 mg/m².

DFSP (við 800 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Hefjið meðferð að nýju með 600 mg skammti af imatinibi. 3. Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 400 mg.
ANC = heildarþykningafjöldi.		
^a Kemur fyrir eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð.		

Sérstakir sjúklingahópar

Notkun handa börnum: Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML og yngri en 1 árs sem eru með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1). Mjög takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum með MDS/MPD og DFSP. Engin reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum eða unglingum með HES/CEL.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun imatinibs hjá börnum yngri en 18 ára sem eru með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL, í klínískum rannsóknum. Fyrirliggjandi birtar upplýsingar eru teknar saman í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi: Imatinib umbrotnar einkum í lifur. Nota á minnsta ráðlagðan skammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gefa má minni skammt ef sjúklingurinn þolir ekki skammtinn (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Flokkun skertrar lifrarstarfsemi:

Skærðing lifrarstarfsemi	Lifrarpróf
Væg	Heildarbilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (getur verið eðlilegt eða < ULN ef heildarbilirubin er > ULN)
Í meðallagi	Heildarbilirubin: > 1,5-3,0 ULN AST: öll gildi
Alvarleg	Heildarbilirubin: > 3-10 ULN AST: öll gildi

ULN = efri eðlileg mörk (upper limit of normal) fyrir viðkomandi stofnun

AST = aspartataminotransferasi

Skert nýrnastarfsemi: Nota skal minnsta ráðlagðan upphafsskammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða í skilunar meðferð. Hins vegar er mælt með að varúðar sé gætt hjá þessum sjúklingum. Ef skammturinn þolist ekki má minnka hann. Ef skammturinn þolist má stækka hann ef ekki fæst næg verkun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir: Lyfjahlöfing imatinibs hafa ekki verið rannsökuð hjá öldruðum. Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahlöfingum hefur komið fram hjá sjúklingum í klínískum rannsóknum þar sem yfir 20 % sjúklinga voru 65 ára eða eldri. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

Lyfjagjöf

Taka á þann skammt sem við á inn með máltíð og stóru glasi af vatni til að draga úr hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en ef sólarhrings-skammturinn er 800 mg skal gefa hann sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, að morgni og að kvöldi.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt hylkjunum, má hræra innihaldi hylkjanna út í glas af venjulegu vatni eða eplasafa.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar imatinib er notað samhliða öðrum lyfjum geta komið fram lyfjahvarfamilliverkanir. Gæta skal varúðar þegar imatinib er notað samhliða próteasahemlum, azól sveppalyfjum, ákveðnum makrólíðum (sjá kafla 4.5), CYP3A4 hvarfefnum með þröngt skammtabil (t.d. ciclosporini, pimozidi, tacrolimusi, sirolimusi, ergotamini, diergotamini, fentanyl, alfentanili, terfenadini, bortezumibi, docetaxeli, quinidini) eða warfarini og öðrum coumarin afleiðum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun imatinibs og lyfja sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessurunn, St. John's wort]) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja og imatinibs (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakabrestur

Greint hefur verið frá klínískum tilvikum um skjaldvakabrest hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í uppbótarmeðferð með levotyroxini samhliða meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með þéttni skjaldvakahormóns (TSH) hjá þessum sjúklingum.

Eiturverkanir á lifur

Imatinib umbrotnar fyrst og fremst í lifur og einungis 13 % skiljast út um nýrun. Fylgjast skal vandlega með blóðhag og lifrarendímum (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta). Hafa ber í huga að GIST sjúklingar geta verið með meinvörp í lifur sem leitt gætu til skertrar lifrarstarfsemi.

Komið hafa fram tilvik lifrarskemmda, þar með talið lifrabilunar og lifrardreps í tengslum við notkun imatinibs. Þegar imatinib er notað ásamt háskammta krabbameinslyfjameðferð, hefur komið fram aukning á alvarlegum viðbrögðum í lifur. Hafa skal náið eftirlit með lifrarstarfsemi þegar imatinib er notað ásamt krabbameinslyfjum sem þekkt er að tengjast vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða. Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með imatinib er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjávæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með imatinib að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar, bráðrar lifrabilunar og svæsinnar lifrabólgu, sem leitt getur til lifrarígræðslu eða dauða, yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Vökvasöfnun

Greint hefur verið frá alvarlegri vökvasöfnun (fleidrúvökvi, bjúgur, lungnabjúgur, kviðarholsvökvi, yfirborðslægur bjúgur) hjá um 2,5 % sjúklinga með nýgreint CML sem nota imatinib. Því er eindregið mælt með að sjúklingar séu vigtaðir reglulega. Óvænta, hraða þyngdaraukningu á að rannsaka vandlega og ef þess gerist þörf skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð og önnur meðferðarúræði. Í klínískum rannsóknum kom fram aukin tíðni þessara atvika hjá öldruðum og hjá þeim sem höfðu sögu um hjartasjúkdóma. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

Fylgjast skal náið með sjúklingum með hjartasjúkdóm, áhættuþætti hjartabilunar eða sögu um nýrnabilun og leggja skal mat á sérhvern sjúkling sem fær einkenni sem tengst gætu hjartabilun eða nýrnabilun og veita viðeigandi meðferð.

Hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) með dulda íferð HES-frumna í hjartavöðva, hafa einstök tilvik um hjartalost/vanstarfsemi vinstri slegils verið tengd við losun úr kornum (degranulation) í HES-frumum við upphaf imatinib meðferðar. Greint var frá því að þetta ástand gengi til baka þegar gefnir voru sterar til almennrar (systemic) verkunar, veitt var meðferð til að tryggja blóðrás og notkun imatinibs hætt tímabundið. Vegna þess að greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um aukaverkanir á hjarta, í tengslum við imatinib, skal leggja ítarlegt mat á hlutfall áhættu og ávinnings hvað varðar sjúklinga með HES/CEL, áður en meðferð með imatinibi hefst.

Vera má að mergrangvaxtarsjúkdómar/mergfrumnafjölgunarsjúkdómar (MDS/MPD) með PDGFR endurröðun erfðavisa tengist miklum fjölda rauðkyrninga. Því skal íhuga að fá mat hjartasérfræðings, hjartaómun og mælingu á troponini í sermi hjá sjúklingum með HES/CEL og hjá sjúklingum með MDS/MPD sem tengjast miklum fjölda rauðkyrninga, áður en meðferð með imatinibi hefst. Ef önnur hvor rannsóknin leiðir eitthvað óeðlilegt í ljós skal íhuga eftirfylgni í samráði við hjartasérfræðing og fyrirbyggjandi meðferð með sterum til almennrar verkunar (1-2 mg/kg) í eina til tvær vikur samhliða imatinibi, í upphafi meðferðar.

Maga- og þarmablæðingar

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá bæði maga- og þarma- og innanæxlisblæðingum (sjá kafla 4.8). Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga hafa ekki greinst neindir þættir (t.d. æxlisstærð, staðsetning æxlis, storkuraskanir) sem auka hættu GIST sjúklinga á að fá aðra hvora blæðinguna. Vegna þess að fjölgun æða (increased vascularity) og blæðingartilhneiging er hluti af eðli og klínískum framgangi GIST, skal beita hefðbundnum aðferðum sem við eiga um eftirlit og meðferð blæðinga hjá öllum sjúklingum.

Að auki hefur verið greint frá GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia]), sem er mjög sjaldgæf orsök maga- og þarmablæðinga, eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum með CML, ALL og aðra sjúkdóma (sjá kafla 4.8). Þegar þörf er á má íhuga að stöðva meðferð með imatinibi.

Æxlislýsuheilkenni

Mælt er með að bætt sé úr klínískt marktækum vökvaskorti og að há þvagsýra sé meðhöndluð áður en meðferð er hafin með imatinibi vegna hugsanlegrar myndunar æxlislýsuheilkennis (tumour lysis syndrome) (sjá kafla 4.8).

Rannsóknastofupróf

Gera þarf heildar blóðkornatalningu reglulega meðan á meðferð með imatinibi stendur. Meðferð CML sjúklinga með imatinibi hefur verið tengd dauftyrningafæð og blóðflagnafæð. Hins vegar er líklegt að þessi frumufæð tengist stigi sjúkdómsins sem verið er að meðhöndla, og hún var algengari hjá sjúklingum með hröðunarfasa CML eða bráðafasa samanborið við sjúklinga með CML í stöðugum fasa. Rjúfa má meðferð með imatinibi eða minnka skammt, eins og fram kemur í kafla 4.2.

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi (transaminasar, bilirubin, alkaliskur fosfatasi) hjá sjúklingum sem nota imatinib.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi virðist útsetning fyrir imatinibi í plasma vera meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, líklega vegna aukinnar plasmabéttni alfa-sýruglýkópróteins (AGP), en það prótein bindur imatinib hjá þessum sjúklingum. Nota á minnsta upphafsskammt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Minnka má skammtinn ef hann þolist ekki (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Langtímameðferð með imatinibi getur tengst klínískt mikilvægri skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal leggja mat á nýrnastarfsemi áður en meðferð með imatinibi er hafin og hafa náið eftirlit með henni

meðan á meðferð stendur og beina sérstakri athygli að þeim sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir truflun á starfsemi nýrna. Ef truflun á starfsemi nýrna kemur fram skal veita viðeigandi meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð.

Börn

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum og stálpuðum börnum (preadolecents) á meðferð með imatinibi. Í áhorfsrannsókn hjá börnum með CML var greint frá tölfræðilega marktækri lækkun (en klínískt mikilvægi er óþekkt) staðalfrávíkisstigs á miðgildi hæðar eftir 12 og 24 mánaða meðferð í tveimur litlum undirhópum óháð kynþroska og kyni. Mælt er með því að haft sé náið eftirlit með vexti barna á meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.8).

Laktósi

Imatinib medac inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, Lapp laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta aukið plasmabéttni imatinibs

Efni sem hamla virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP3A4 (t.d. próteasahemlar eins og t.d. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir og boceprevir; azól sveppalyf þ.m.t. ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol; ákveðnir makrólíðar eins og t.d. erythromycin, claritromycin og telithromycin) geta dregið úr umbrotum og aukið þéttni imatinibs. Marktæk aukning í útsetningu fyrir imatinibi (meðalgildi C_{max} og AUC fyrir imatinib jukust um 26 % og 40 %, tilgreint í sömu röð) kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum þegar það var gefið samtímis einum skammti af ketoconazoli (CYP3A4 hemill). Gæta skal varúðar þegar imatinib er gefið ásamt CYP3A4 hemlum.

Virk efni sem geta minnkað plasmabéttni imatinibs

Efni sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessuruni. St. John's wort]) geta dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur líkur á meðferðarþrengingum. Formeðferð með endurteknum skömmtum af rifampicini, 600 mg, fylgt eftir með einum 400 mg skammti af imatinibi leiddi til minnkunar C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ um að minnsta kosti 54 % og 74 % fyrir samsvarandi gildi án meðferðar með rifampicini. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með illkynja tróðæxli (gliomas) sem fengu meðferð með imatinibi á sama tíma og þeir notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, t.d. carbamazepin, oxcarbazepin og fenytoin. AUC gildi imatinibs í plasma minnkaði um 73 % samanborið við sjúklinga sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf. Forðast skal samhliða notkun imatinibs með rifampicini eða öðrum öflugum virkjum CYP3A4.

Virk efni sem imatinib getur breytt plasmabéttni fyrir

Imatinib eykur meðaltalsgildi C_{max} og AUC fyrir simvastatin (hvarfefni CYP3A4) 2 falt og 3,5 falt, tilgreint í sömu röð, sem gefur til kynna að imatinib hamli CYP3A4. Því er mælt með að varúðar sé gætt þegar imatinib er notað með CYP3A4 hvarfefnum sem hafa þröngt skammtabil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel og quinidin). Imatinib getur aukið plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. triazolo-benzodiazepin, kalsíumgangalokar af flokki dihydropyridina, ákveðnir HMG-CoA reductasablokkar, þ.e. statín, o.s.frv.).

Vegna þekktrar aukinnar hættu á blæðingum í tengslum við notkun imatinibs (t.d. mikilli blæðingu (haemorrhage)) eiga sjúklingar sem þurfa segavörn að nota heparin með lágri sameindarþyngd eða venjulegt heparin, í staðinn fyrir coumarin afleiður svo sem warfarin.

In vitro hamlar imatinib virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP2D6 við þéttni svipaða þeirri sem hefur áhrif á virkni CYP3A4. Imatinib, í skammtinum 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafði hamlandi áhrif á CYP2D6 miðluð umbrot metoprolols með þeirri afleiðingu að gildi C_{max} og AUC fyrir metoprolol hækkðu um u.þ.b. 23 % (90 %CI [1,16-1,30]). Ekki virðist nauðsynlegt að breyta

skömmtum þegar imatinib er notað samhliða hvarfefnum CYP2D6, en gæta skal varúðar þegar um er að ræða CYP2D6 hvarfefni með þröngt skammtabil, t.d. metoprolol. Íhuga skal klínískt eftirlit þegar imatinib er gefið sjúklingum sem eru í meðferð með metoprololi.

In vitro hamlar imatinib O-glucurontengingu paracetamols með Ki gildi sem er 58,5 míkromól/l. Þessi hömlun hefur ekki komið fram *in vivo* eftir notkun imatinibs 400 mg og paracetamols 1.000 mg. Stærri skammtar af imatinibi og paracetamoli hafa ekki verið rannsakaðir. Því skal gæta varúðar þegar stórir skammtar af imatinibi og paracetamoli eru notaðir samhliða.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í meðferð með levotyroxini má vera að útsetning í plasma fyrir levotyroxini minnki við samhliða meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.4). Hins vegar er orsök þessarar milliverkunar ekki enn þekkt. Gæta skal varúðar þegar sjúklingar sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám fá levotyroxin og imatinib.

Klínísk reynsla er af samhliða meðferð með imatinibi og krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1) en milliverkanir imatinibs og krabbameinslyfja eru ekki vel þekktar. Vera má að aukaverkanir imatinibs, þ.e. eiturverkanir á lifur, mergbæling og aðrar aukaverkanir, aukist og greint hefur verið frá því að samhliða notkun með L-asparaginasa gæti tengst auknum eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.8). Samhliða notkun imatinibs og annarra krabbameinslyfja þarfnast því sérstakrar varúðar.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun imatinibs á meðgöngu. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá fósturlátum án þekktrar ástæðu (spontaneous abortion) og meðfæddum vansköpunum hjá konum á meðferð með Imatinib medac. Dýrarannsóknir hafa hins vegar sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3) og hugsanleg áhætta fyrir fóstur er ekki þekkt. Ekki má nota imatinib á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef lyfið er notað handa þunguðum konum verður að upplýsa þær um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib berst í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá tveimur konum með barn á brjósti sýndu að bæði imatinib og virkt umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk. Reiknað hlutfall milli mjólkur og plasma, rannsakað hjá einum sjúklingi, var 0,5 fyrir imatinib og 0,9 fyrir umbrotsefnið, sem bendir til meiri dreifingar umbrotsefnisins yfir í mjólk. Þegar tekið er tillit til samanlagðrar þétni imatinibs og umbrotsefnisins og hámarks mjólkurneyslu ungbarnsins daglega, má gera ráð fyrir að heildarútsetning sé lítil (~ 10 % af ráðlögðum skammti). Hins vegar, í ljósi þess að áhrif útsetningar fyrir litlum skammti af imatinibi á ungbarnið eru ekki þekkt, eiga konur sem nota imatinib því ekki að hafa barn á brjósti.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta komu fram í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á sjúklingum sem fá meðferð með imatinibi og áhrifum þess á frjósemi þeirra og kynfrumumyndun hafa ekki verið gerðar. Sjúklingar sem eru á meðferð með imatinibi og er umhugað um frjósemi sína, ættu að ráðfæra sig við lækinn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir eins og sundl, þokusýn eða svefnhöfuga meðan á meðferð með imatinibi stendur. Því skal mæla með að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Sjúklingar með langt gengna illkynja sjúkdóma geta verið með ýmis konar truflandi sjúkdómsástand sem gerir erfitt um vik að meta orsakir aukaverkana vegna margs konar einkenna sem tengjast undirliggjandi sjúkdómnum, framvindu hans og samhliða notkun ýmissa lyfja.

Í klínískum rannsóknum á CML var notkun rannsóknarlyfsins hætt vegna meðferðartengdra aukaverkana hjá 2,4 % nýlega greindra sjúklinga, 4 % sjúklinga seint í stöðugum fasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist, 4 % sjúklinga í hröðunarfasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist og hjá 5 % sjúklinga í bráðafasa (blast crisis) eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist. Í rannsóknum á GIST var notkun rannsóknarlyfsins stöðvuð hjá 4 % sjúklinga vegna aukaverkana tengdum imatinibi.

Aukaverkanir voru svipaðar fyrir allar ábendingarnar, með tveimur undantekningum. Meiri mergbæling kom fram hjá CML sjúklingum heldur en GIST sjúklingum, sem er líklega vegna undirliggjandi sjúkdómsins. Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum fengu 7 (5 %) sjúklinganna CTC (common toxicity criteria) gráðu 3/4 blæðingar í maga og þörmum (3 sjúklingar), innanæxlisblæðingar (3 sjúklingar) eða hvort tveggja (1 sjúklingur). Staðsetning æxlis í maga og þörmum kann að hafa verið upptök maga- og þarmablæðinga (sjá kafla 4.4). Maga- og þarmablæðing og æxlisblæðing getur verið alvarleg og stundum banvæn. Algengustu ($\geq 10\%$) meðferðartengdu aukaverkanirnar sem greint var frá voru væg ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, vöðvaþrautir, vöðvakrampar og útbrot. Yfirborðsbjúgur var algengur í öllum rannsóknum og var honum aðallega lýst sem bjúgi í kringum augu eða á ganglimum. Bjúgmyndunin var þó sjaldan alvarleg og hægt er að hafa stjórn á henni með þvagræsilyfjum, öðrum stuðningsaðgerðum eða með því að minnka skammt imatinibs.

Þegar imatinib var notað í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með Ph+ ALL sáust tímabundnar eiturverkanir á lifur sem komu fram sem aukning transaminasa og hækkun á bilirubini í blóði. Að teknu tilliti til takmarkaðra upplýsinga um öryggi, eru þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá hingað til hjá börnum í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum sjúklingum með Ph+ ALL. Upplýsingar um öryggi hjá börnum með Ph+ ALL eru mjög takmarkaðar þrátt fyrir að engar nýjar upplýsingar um öryggi hafi komið fram.

Ýmiss konar aukaverkunum, svo sem fleiðruvökva, vökva í kviðarholi, lungnabjúg og hraðri þyngdaraukningu með eða án yfirborðsbjúgs, er sameiginlega lýst sem „vökvasöfnun“. Yfirleitt næst stjórn á þessum aukaverkunum með því að stöðva meðferð með imatinibi tímabundið og með þvagræsilyfjum og öðrum viðeigandi stuðningsaðgerðum. Hins vegar geta sumar þessara aukaverkana verið alvarlegar eða lífshættulegar og nokkrir sjúklingar í kímfrumukreppu dóu með flókna sjúkrasögu um fleiðruvökva, hjartabilun og nýrnabilun.

Engar sértækar niðurstöður um öryggi komu fram í klínískum rannsóknum hjá börnum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá oftar en sem einstök tilvik eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni, hinar algengustu fyrst.

Aukaverkanir og tíðni þeirra, er tilgreind er í töflu 1.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Ristill, áblástur, nefkoksbólga, lungnabólga ¹ , skútabólga, húðbeðsbólga, sýking í efri öndunarvegum, influensa, þvagfærasýking, maga- og garnabólga, sýklasótt.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Sveppasýking.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Endurvirkjun lifrabólgu B*.
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrepp*.
Ónæmiskerfi	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráðaofnæmislost*.
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar:</i>	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi.
<i>Algengar:</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðflagnafjölgun, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling, rauðkyrningager, eitlakvilli.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðlýsublóðleysi.
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar:</i>	Lystarleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, blóðfosfatlækkun, minnkuð matarlyst, vökvaskortur, þvagsýrugigt, blóðþvagsýruhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiumlækkun.
Geðræn vandamál	
<i>Algengar:</i>	Svefnleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Þunglyndi, skert kynhvöt, kvíði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ruglástand.
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar:</i>	Höfuðverkur ² .
<i>Algengar:</i>	Sundl, dofi/náladofi, truflanir á bragðskyni, minnkað snertiskyn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Mígreni, svefnhöfgi, yfirlið, úttaugakvilli, minnisskerðing, þjótak, fótaóeirð, skjálfti, heilablæðing.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn innankúpuþrýstingur, krampar, sjóntaugarbólga.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Heilabjúgur*.
Augu	
<i>Algengar:</i>	Bjúgur á augnlokum, aukin táramyndun, tárublæðing, tárubólga, augnþurrkur, þokusýn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Augnerting, augnverkur, augntóttarbjúgur, hvítublæðing, sjónublæðing, hvarmabólga, sjónudepilsbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Drer á auga, gláka, doppubjúgur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blæðing í glerhlaupi*.
Eyru og völungarhús	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi, eyrnasuð, heyrnartap.
Hjarta	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hjartabilun ³ , lungnabjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttaróregla, gáttatíf, hjartastopp, hjartadrep, hjartaöng, gollurshússvökvi.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Gollurshússbólga*, gollurshússprengring*.
Æðar⁴	
<i>Algengar:</i>	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, blæðing.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Háþrýstingur, margúll, innanbasts margúll, kaldir útlímur, lágþrýstingur,

	æðakrampaheilkenni (Raynaud's phenomenon).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Segamyndun/segarek*.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Algengar:</i>	Mæði, blóðnasir, hósti.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Fleiðruvökvi ⁵ , verkur í koki og barkakýli, kokbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Fleiðruverkur, lungnatrefjun, lungnaháþrýstingur, lungnablæðing.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráð öndunarbílun ^{11*} , millivefslungnasjúkdómur*.
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar:</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflun, kviðverkir ⁶ .
<i>Algengar:</i>	Vindgangur, þaninn kviður, maga-vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, magabólga.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Munnbólga, munnsæri, blæðing í meltingarfærum ⁷ , ropi, sortusaur, vélindabólga, skinholsvökvi, magasár, blóðug uppköst, varaþroti, kyngingartregða, brisbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ristilbólga, garnastífla, garnabólgujúkdómur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Garnastífla/teppa í meltingarvegi*, garnarof*, sarpbólga*, GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia])*.
Lifur og gall	
<i>Algengar:</i>	Hækkuð lifrarendim.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðbilirubinhækkun, lifrabólga, gula.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Lifrabílun ⁸ , lifrardrep.
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar:</i>	Bjúgur umhverfis augu, húðbólga/exem/útbrot.
<i>Algengar:</i>	Kláði, andlitsbjúgur, húðþurrkur, hörundsroði, hárlos, nætursviti, ljósnæmisviðbragð.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bóluútbrot, mar, aukin svitamyndun, ofsakláði, flekkblæðingar, mar af minna tilefni en áður, gisið hár, vanlitun í húð, skinnflagningsbólga, brotnar neglur, hársekkbólga, depilblæðingar, sóri, purpuri, oflitun í húð, blöðruútsláttur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bráð dauðkyrningahúðsótt með sóthita (Sweets heilkenni), mislitun nagla, ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, regnbogarodapöt, ofnæmisæðabólga, Stevens-Johnson heilkenni, bráð almenn bóluútbrot (AGEP).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmoplantar erythrodysesthesia syndrome)*, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, flatskæningur*, eitrunardreppos húðþekju*, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS)
Stoðkerfi og stoðvefur	
<i>Mjög algengar:</i>	Vöðvakippir og krampar, stoðkerfisverkir þar með taldir vöðvaverkir ⁹ , liðverkir og beinverkir ¹⁰ .
<i>Algengar:</i>	Þroti í liðum.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Stífleiki í liðum og vöðvum.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Vöðvamáttleysi, liðbólga, rákvöðvalýsa/vöðvakvilli.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blóðþurrðardrep/drep í mjöðm*, vaxtarskerðing hjá börnum*.
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Nýrnaverkir, blóð í þvagi, bráð nýrnabilun, aukin tíðni þvagláta.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Langvarandi nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstastækkun hjá körlum, rístruflanir, miklar tíðablæðingar, óreglulegar tíðablæðingar, truflanir á kynlífi, sárar geirvörtur, brjóstastækkun, pungbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blæðandi gulbú/blæðandi blaðra á eggjastokk.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar:</i>	Vökvasöfnun og bjúgur, þreyta.
<i>Algengar:</i>	Máttleysi, hiti, holdbjúgur, kalda, kuldaþrollur.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstverkur, lasleiki.

Rannsóknaniðurstöður	
<i>Mjög algengar:</i>	Þyngdaraukning.
<i>Algengar:</i>	Þyngdartap.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukið kreatínin í blóði, aukinn kreatínfosfokinasi í blóði, aukinn lactat-dehydrogenasi í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn amylasi í blóði.

- * Einkum hefur verið greint frá þessum aukaverkunum eftir markaðssetningu imatinibs. Hér er um að ræða tilvik sem greint hefur verið frá við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna sem og alvarlegar aukaverkanir úr yfirstandandi rannsóknum, framlengdum áætlunum um aðgang að lyfinu, klínískum lyfjafræðirannsóknum og rannsóknum í tengslum við ósamþykktar ábendingar. Vegna þess að hér er um að ræða tilkynningar úr þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf unnt að meta tíðni þeirra með vissu eða staðfesta orsakasamhengi við útsetningu fyrir imatinibi.
- 1 Oftast var greint frá lungnabólgu hjá sjúklingum með umbreytt CML og hjá sjúklingum með GIST. Umbreytt CML er stig sjúkdómsins eftir versnun hans úr stöðugum fasa yfir í hröðunarfasa eða bráðafasa.
 - 2 Höfuðverkur var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum með GIST.
 - 3 Á grundvelli sjúklingsára tengdust hjartaatvik, þ.m.t. hjartabilun, oftast sjúklingum með umbreytt (transformed) CML en sjúklingum með langvarandi CML.
 - 4 Hitaróði í andliti og/eða á hálsi kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og blæðing (margúll, blæðing) kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC).
 - 5 Oftast var greint frá fleiðruvökva hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC) en hjá sjúklingum með langvarandi CML.
 - 6+7 Kviðverkir og blæðingar í meltingarvegi sáust oftast hjá sjúklingum með GIST.
 - 8 Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um banvæna lifrabólgu og lifrardrep.
 - 9 Stoðkerfisverkir meðan á meðferð með imatinibi stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.
 - 10 Stoðkerfisverkir og annað því um líkt kom oftast fyrir hjá sjúklingum með CML en hjá sjúklingum með GIST.
 - 11 Greint hefur verið frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm, alvarlegar sýkingar, alvarlega daufkyrningafæð og annað alvarlegt samhliða ástand.

Lýsing á völdum aukaverkunum:

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarigræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Afbrigðileg rannsóknarstofuþróf

Blóðmynd

Hjá CML hefur frumufæð, einkum daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, komið fram í öllum rannsóknum og hefur bent til hærri tíðni við stóra skammta, ≥ 750 mg (I. stigs rannsókn). Frumufæð var þó greinilega háð sjúkdómsstigi, þar sem tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 3 eða 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) og blóðflagnafæðar (blóðflagnafjöldi $< 50 \times 10^9/l$) var milli 4 og 6 sinnum hærri í bráðafasa (blast crisis) og hröðunarfasa (daufkyrningafæð 59-64 % og blóðflagnafæð 44-63 %) samanborið við nýgreinda sjúklinga í stöðugum fasa CML (daufkyrningafæð 16,7 % og blóðflagnafæð 8,9 %). Í nýgreindum stöðugum fasa CML kom fram daufkyrningafæð af gráðu 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) hjá 3,6 % sjúklinga og blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $< 10 \times 10^9/l$) hjá < 1 % sjúklinga. Miðgildi þess tíma sem daufkyrningafæð stóð yfir var yfirleitt 2 til 3 vikur og 3 til 4 vikur fyrir blóðflagnafæð. Yfirleitt má ráða við þessar aukaverkanir með því annaðhvort að draga úr skammti eða rjúfa meðferð með imatinibi, en í einstöku tilvikum getur þurft að hætta meðferð alveg.

Hjá börnum með CML voru algengustu eiturverkanirnar sem sáust frumufæð af gráðu 3 eða 4 og var um að ræða daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Þetta kom yfirleitt fram á fyrstu mánuðum meðferðar.

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá blóðleysi af gráðu 3 og 4 hjá 5,4 % og 0,7 % sjúklinga, tilgreint í sömu röð, sem gæti hafa verið tengt maga-, þarma- eða innanæxlisblæðingum hjá að minnsta kosti sumum þessara sjúklinga. Daufkyrningafæð af gráðu 3 og 4 kom fram hjá 7,5 % og 2,7 % sjúklinga, tilgreint í sömu röð, og blóðflagnafæð af gráðu 3 kom fram hjá 0,7 % sjúklinga. Enginn sjúklingur fékk blóðflagnafæð af gráðu 4. Fækkun á fjölda hvíttra blóðkorna (WBC) og daufkyrninga kom aðallega fram fyrstu sex vikur meðferðar, með nokkuð stöðug gildi eftir það.

Lífefnafræði

Alvarleg hækkun transaminasa (< 5 %) eða bilirubins (< 1 %) kom fyrir hjá sjúklingum með CML og venjulega tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð (miðgildi tímalengdar þessara lota var u.þ.b. ein vika). Hjá innan við 1 % sjúklinga með CML þurfti að hætta meðferð alveg vegna breytinga á lifrargildum. Hjá sjúklingum með GIST (rannsókn B2222) sást ALT (alaninaminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 6,8 % sjúklinga og AST (aspartataminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 4,8 % sjúklinga. Hækkun bilirubins kom fram hjá innan við 3 % sjúklinga.

Komið hafa fram tilvik um frumueyðandi lifrabólgu og gallteppulifrabólgu og lifrabilun; í sumum tilvikum leiddi það til dauða, þar á meðal hjá einum sjúklingi á stórum skömmtum af paracetamoli.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af stærri skömmtum en ráðlögðum meðferðarskömmtum. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmun imatinibs með almennum aukaverkanatilkynningum og í rituðum heimildum.

Ef ofskömmun á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita honum viðeigandi meðferð við einkennum. Almennt var skráð niðurstaða þessara tilvika sú að ástand sjúklingsins batnaði eða hann náði sér að fullu. Greint hefur verið frá eftirtöldum tilvikum við mismunandi skammtabil:

Fullorðnir

1200 mg til 1600 mg (meðferðarlengd á bilinu 1 til 10 sólarhringar): Ógleði, uppköst, niðurgangur, útbrot, roðapöt, þjúgur, þroti, þreyta, vöðvakrampar, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, kviðverkir, höfuðverkur, skert matarlyst.

1800 mg til 3200 mg (allt að 3200 mg á sólarhring í 6 daga): Þróttleysi, vöðvaverkir, hækkun kreatínfosfokinasa, hækkun bilirubins, kviðverkir.

6400 mg (stakur skammtur): Greint hefur verið frá einu tilviki í heimildum um einn sjúkling sem fann fyrir ógleði, uppköstum, kviðverkjum, hita, þrota í andliti og greindist með fækkun daufkyrninga og transaminasahækkun.

8 g til 10 g (stakur skammtur): Greint hefur verið frá uppköstum og kviðverkjum.

Börn

Einn 3 ára drengur sem tók inn stakan 400 mg skammt fékk ógleði, niðurgang og lystarleysi og annar 3 ára drengur sem tók inn stakan 980 mg skammt greindist með fækkun hvíttra blóðkorna og niðurgang.

Eigi ofskömmun sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01XE01.

Verkunarháttur

Imatinib er próteínkínasahemill sem er lítil sameind og veldur öflugri hömlun á virkni Bcr-Abl týrosínkínasa, sem og ýmissa viðtaka týrosínkínasa: Kit, viðtakinn fyrir stofnfrumuþátt sem c-Kit for-æxlisgen (proto-oncogen) kóðar fyrir, DDR1 og DDR2 (discoidin domain receptors), vaxtarhvataviðtakinn (colony stimulating factor receptor) (CSF-1R) og blóðflagnaafleiddi vaxtarþátturinn alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib getur einnig hamlað frumuferlum sem stjórna af virkjun þessara viðtakakínasa.

Lyfhrif

Imatinib er próteínkínasahemill sem veldur öflugri hömlun á Bcr-Abl týrosínkínasa við *in vitro*, innan frumna og *in vivo* þéttni. Efnið veldur sértækri hömlun á frumufjölgun og kemur af stað stýrðum frumudauða (apoptosis) í Bcr-Abl jákvæðum frumulínum jafnt sem nýjum hvítblæðifrumum hjá sjúklingum með Filadelffulitnings jákvætt CML og sjúklingum með ALL.

In vivo hefur efnið æxlisamlandi verkun eitt og sér, í dýralíkönunum þar sem notaðar eru Bcr-Abl jákvæðar æxlisfrumur.

Imatinib er einnig hemill týrosínkínasaviðtaka fyrir blóðflagnaafleidda vaxtarþáttinn (platelet-derived growth factor [PDGF]), PDGF-R og stofnfrumuþáttinn (stem cell factor [SCF]) c-Kit og hamlar PDGF- og SCF-miðluðum frumuferlum. Sívirk (constitutive) virkjun PDGF viðtaka eða Abl próteintýrosínkínasa sem afleiðing samruna við ýmis fylgiprótein (partner proteins) eða sívirk myndun PDGF hefur verið talin tengjast meinmyndun MDS/MPD, HES/CEL og DFSP. Imatinib hamlar frumuboðum og frumufjölgun sem knúin er áfram af PDGFR og Abl kínasa virkni sem ekki lætur að stjórn.

Klínískar rannsóknir á langvarandi kyrningahvítblæði

Verkun imatinibs grundvallast á heildar blóð- og litningasvörun og lifun án versnunar sjúkdóms. Engar samanburðarrannsóknir sýna fram á klínískan ávinning í bráðafasa, svo sem bata á sjúkdómstengdum einkennum eða aukinni lifun.

Stór, alþjóðleg, opin II. stigs rannsókn án samanburðar var gerð hjá sjúklingum með Filadelffulitnings jákvætt (Ph+) CML í bráðafasa sjúkdómsins. Í klínísku rannsókninni voru 38 % sjúklinga ≥ 60 ára og 12 % sjúklinga voru ≥ 70 ára.

Að auki hafa börn verið meðhöndluð í tveimur I. stigs rannsóknunum og einni II. stigs rannsókn.

Kyrningabráðafasi (myeloid blast crisis): 260 sjúklingar með kyrningabráðafasa tóku þátt í rannsókninni. 95 (37 %) höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, annaðhvort við hröðunarfasa eða bráðafasa (formeðhöndlaðir sjúklingar), en ekki 165 (63 %) þeirra (ómeðhöndlaðir sjúklingar). Fyrstu 37 sjúklingarnir byrjuðu á 400 mg, en eftir það var rannsóknaráætlun breytt til að leyfa stærri skammta og þeir 223 sjúklingar sem eftir voru byrjuðu á 600 mg.

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem fullkominni blóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði (þ.e. úthreinsun kímfrumna úr merg og blóði, en án þess að ná eðlilegum blóðgildum eins og við fullkomna svörun) eða afturhvarfí í stöðugan fasa CML. Í þessari rannsókn náðu 31 % sjúklinga blóðsvörun (36 % sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og 22 % sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð). Hlutfall svörunar var einnig hærra hjá sjúklingum sem fengu 600 mg (33 %) samanborið við sjúklinga sem fengu 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Fyrirliggjandi mat á miðgildi lifunar þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður var 7,7 mánuðir og 4,7 mánuðir hjá þeim sem fengið höfðu meðferð.

Tafla 2 Svörun í CML rannsókn hjá fullorðnum

	Rannsókn 0102 Upplýsingar eftir 38 mánuði Kyrningabráðafasi, (n = 260)
	% sjúklinga (CI ₉₅ %)
Blóðsvörun ¹	31 % (25,2-36,8)
Fullkomin blóðsvörun (CHR)	8 %
Engar vísbendingar um hvítblæði (NEL)	5 %
Aftur í stöðugan fasa (RTC)	18 %
Meiriháttar litningasvörun ²	15 % (11,2-20,4)
Fullkomin (Staðfest ³) [95 % CI]	7 % (2 %) [0,6-4,4]
Að hluta	8 %
<p>¹ Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur): CHR: Í rannsókn 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, blóðflögur ≥ 100 x 10⁹/l, engar blóðkímfrumur, BM kímfrumur (blasts) < 5 % og enginn sjúkdómur utan mergs]. NEL: Sömu skilmerki og fyrir CHR en ANC ≥ 1 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. RTC: < 15 % BM og PB kímfrumur (blasts) < 30 % kímfrumur (blasts)+formerglingar í BM og PB, < 20 % blákyrningar í PB, enginn sjúkdómur utan mergs, milta og lifrar. BM = beinmergur, PB = blóð (peripheral blood)</p> <p>² Skilmerki litningasvörunar: Meiriháttar svörun sameinar bæði fullkomna svörun og svörun að hluta: Fullkomin (0 % Ph+ metafasar), að hluta (1-35 %)</p> <p>³ Heildarlitningasvörun staðfest af öðru beinmergslitningamati framkvæmd a.m.k. einum mánuði eftir fyrstu beinmergrannsóknina.</p>	

Eitilfrumuhvítblæði í bráðafasa (lymphoid blast crisis): Takmarkaður fjöldi sjúklinga var skráður í I stigs rannsóknir (n = 10). Hlutfall blóðsvörunar var 70 % og stóð í 2-3 mánuði.

Börn: Alls tóku 26 börn undir 18 ára aldri með annaðhvort CML í stöðugum fasa (n = 11) eða CML í bráðafasa eða Ph+ brátt hvítblæði (n = 15) þátt í I. stigs rannsókn með skammtaaukningu smám saman. Þetta var hópur með mikla formedhöndlun, þar sem 46 % höfðu fengið áður BMT og 73 % höfðu áður fengið fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu imatinib í skömmtunum 260 mg/m²/sólarhring (n = 5), 340 mg/m²/sólarhring (n = 9), 440 mg/m²/sólarhring (n = 7) og 570 mg/m²/sólarhring (n = 5). Af 9 sjúklingum með CML í stöðugum fasa og með fyrirbyggjandi litningaupplýsingar fengu 4 (44 %) fullkomna litningasvörun og 3 (33 %) litningasvörun að hluta í sameinaða hlutfallinu 77 % fyrir meiriháttar litningasvörun (MCyR: major cytogenetic response).

Alls hefur 51 barn með nýlega greint og ómeðhöndlað CML í stöðugum fasa verið tekið inn í opna, fjölsetra II. stigs rannsókn á einum hópi (single arm). Sjúklingarnir fengu meðferð með 340 mg/m²/sólarhring af imatinibi, án hléa ef engar skammtatakmarkandi eiturverkanir komu fram. Meðferð með imatinibi leiðir til skjótrar svörunar hjá nýlega greindum börnum með CML og eftir 8 vikna meðferð hafði náðst fullkomin blóðsvörun (complete haematological response: CHR) hjá 78 % þeirra. Háu hlutfalli fullkominnar blóðsvörunar fylgir fullkomin litningasvörun (CCyR: complete cytogenetic response) hjá 65 %, sem er sambærilegt við árangur hjá fullorðnum. Að auki náðist litningasvörun að hluta (PCyR: partial cytogenetic response) hjá 16 %, þar af meiriháttar litningasvörun (MCyR: major cytogenetic response) hjá 81 %. Hjá meirihluta sjúklinga sem náðu fullkominni litningasvörun kom fullkomin litningasvörun fram á 3. til 10. mánuði og miðgildi tíma að svörun, skv. Kaplan-Meier mati, er 5,6 mánuðir.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á imatinibi hjá öllum undirhópum barna við Filadelfiulitnings (bcr-abl yfirfærslu) jákvætt langvarandi kynningahvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínískar rannsóknir á Ph+ ALL

Nýgreint Ph+ ALL: Í samanburðarrannsókn (ADE10) þar sem imatinib var borið saman við meðferð sem byggðist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) hjá 55 nýgreindum sjúklingum sem voru 55 ára eða eldri, hafði imatinib eitt sér í för með sér marktækt hærra hlutfall fullkominnar blóðsvörunar en krabbameinslyfjameðferð (96,3 % samanborið við 50 %; $p = 0,0001$). Þegar imatinib var notað sem síðasta meðferðarúrræði (salvage therapy) handa sjúklingum sem svöruðu ekki eða illa krabbameinslyfjameðferð, kom fram fullkomin blóðsvörun hjá 9 sjúklingum (81,8 %) af 11. Þessi klínísku áhrif tengdust meiri minnkun bcr-abl umritunar hjá sjúklingum sem fengu imatinib en þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð, eftir 2 vikna meðferð ($p = 0,02$). Allir sjúklingarnir fengu imatinib og upprætíngarmeðferð með krabbameinslyfjum (consolidation chemotherapy) (sjá töflu 3) eftir aðalmeðferð (induction) og bcr-abl umritun var sambærileg hjá báðum hópunum eftir 8 vikur. Eins og ráð var fyrir gert, á grundvelli þess hvernig rannsóknin var hönnuð, sást enginn munur á lengd sjúkdómshlés, lifun án sjúkdómsins eða heildarlifun, enda þótt útkoman væri betri hjá sjúklingum með fullkomna sameindasvörun og lágmarks sjúkdómshreytur, bæði hvað varðar lengd sjúkdómshlés ($p = 0,01$) og lifun án sjúkdómsins ($p = 0,02$).

Niðurstöður úr hópi 211 sjúklinga með nýgreint Ph+ ALL, í fjórum klínískum rannsóknum án samanburðar (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) eru í samræmi við niðurstöðurnar sem lýst er hér að framan. Þegar imatinib var notað sem viðbót við meðferð sem byggist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) (sjá töflu 3) var hlutfall fullkominnar blóðsvörunar 93 % (147 af 158 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 90 % (19 af 21 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á). Hlutfall fullkominnar sameindasvörunar var 48 % (49 af 102 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á). Lifun án sjúkdóms (disease-free survival [DFS]) og heildarlifun (overall survival [OS]) var alltaf meiri en 1 ár og hafði yfirburði á sögulegan samanburð (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) í tveimur rannsóknum (AJP01 og AUS01).

Tafla 3 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi

Rannsókn ADE10	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3, 4, 5; MTX 12 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðing sjúkdómshlés	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daga 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 klst.), daga 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 klst.) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., daga 22-25, 29-32
Upprætíngarmeðferð I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 klst.), daga 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² til inntöku, daga 1-20
Upprætíngarmeðferð II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5
Rannsókn AAU02	

Innleiðslumeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., daga 1-3, 15-16; VCR 2 mg heildarskammtur i.v., daga 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., daga 1, 8; Prednison 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² til inntöku, daga 1-28; MTX 15 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22
Upprættingarmeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 klst. i.v. (3 klst.), daga 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, dag 1
Rannsókn ADE04	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðslumeðferð I	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; VCR 2 mg i.v., daga 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., daga 6-7, 13-14
Innleiðslumeðferð II	CP 1 g/m ² i.v. (1 klst.), daga 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² til inntöku, daga 26-46
Upprættingarmeðferð	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 klst.) daga 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), dag 5
Rannsókn AJP01	
Innleiðslumeðferð	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 klst.), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., daga 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag til inntöku
Upprættingarmeðferð	Meðferðir þar sem krabbameinslyf eru gefin til skiptis (alternating chemotherapy course): Háskammtakrabbameinslyfjameðferð með MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (með 12 klst. millibili), daga 2-3, í 4 meðferðarkafli
Viðhaldsmeðferð	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-5

Rannsókn AUS01	
Innleiðslu-upprætingarmeðferð	Ofur-CVAD-skömmtun (hyper-CVAD regimen): CP 300 mg/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), daga 1-3; Vincristin 2 mg i.v., daga 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 klst.), dag 4; DEX 40 mg/sólarhring daga 1-4 og 11-14, til skiptis við MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 klst., með 12 klst. millibili), daga 2-3 (samtals 8 meðferðarlotur)
Viðhaldsmeðferð	VCR 2 mg i.v. mánaðarlega í 13 mánuði; Prednisolon 200 mg til inntöku, 5 daga í mánuði í 13 mánuði
Í öllum meðferðunum voru gefnir starar til fyrirbyggjandi verkunar hvað varðar miðtaugakerfið.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptapurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: í bláæð.	

Börn: Í rannsókn I2301, tóku samtals 93 börn, unglingar og ungir fullorðnir sjúklingar (frá 1 til 22 ára) með Ph+ ALL þátt í opinni, fjölsetra, óslembaðri, III. stigs hóprannsókn með raðbundinni (sequential) aðferð, og fengu meðferð með imatinibi (340 mg/m²/sólarhring) samhliða öflugri krabbameinslyfjameðferð eftir innleiðslumeðferð. Imatinib var gefið með hléum í hópum 1-5, og stóð meðferðin með imatinibi lengur og byrjaði fyrir því um hvaða hóp var að ræða; hópur 1 fékk vægustu meðferðina og hópur 5 öflugustu meðferðina með imatinibi (í flesta daga og með samfelldri daglegri gjöf imatinibs í fyrstu krabbameinslyfjameðferðarlotunni). Samfelld dagleg útsetning fyrir imatinibi snemma í meðferðinni samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum í hóp 5 (n=50) lengdi lifun án tilvika í 4 ár (event-free survival [EFS]) samanborið við sögulegan samanburðarhóp (n=120) sjúklinga sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð án imatinibs (69,6% samanborið við 31,6%, tilgreint í sömu röð). Áætluð heildarlifun í 4 ár hjá sjúklingum í hóp 5 var 83,6% samanborið við 44,8% hjá sögulegum samanburðarhópi. 20 af 50 (40%) sjúklingum í hóp 5 fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell transplant).

Tafla 4 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi í rannsókn I2301

Upprætingarhluti 1 (3 vikur)	VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /skammt á 3 klst. fresti, x 8 skammtar/sólarhring, i.v.): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 6-15 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi I.t. metótrexat (aðlagð að aldri): dagur 1 EINGÖNGU Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 8 og 15
Upprætingarhluti 2 (3 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar) iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagur 1 ARA-C (3 g/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4, i.v.): dagar 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 4-13 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi
Endurrinnleiðsluhluti 1 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21
Eflingarhluti 1 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar) iii: dagar 2, 3, 16 og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26

	<p>CPM (300 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi ARA-C (3 g/m², á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m², i.m.): dagur 44</p>
Endurinnleiðsluhluti 2 (3 vikur)	<p>VCR (1,5 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m²/sólárhling í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m²/skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m², i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21</p>
Eflingarhluti 2 (9 vikur)	<p>Metótrexat (5 g/m² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar) iii: dagar 2, 3, 16, og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta skammt ARA-C (3 g/m², á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m², i.m.): dagur 44</p>
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 1-4	<p>MTX (5 g/m² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar) iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 29 VCR (1,5 mg/m², i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 8-28 Metótrexat (20 mg/m²/viku, til inntöku): dagar 8, 15 og 22 VP-16 (100 mg/m², i.v.): dagar 29-33 CPM (300 mg/m², i.v.): dagar 29-33 MESNA i.v. dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 34-43</p>
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 5	<p>Geislun á höfuð (einungis hluti 5) 12 Gy í 8 hlutum fyrir alla sjúklinga sem eru CNS1 og CNS2 við greiningu 18 Gy í 10 hlutum fyrir sjúklinga sem eru CNS3 við greiningu VCR (1,5 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 11-56 (Gera skal hlé á 6-MP þá 6-10 sólarhringa sem geislun á höfuð stendur yfir, frá 1. degi 5. lotu. Hefja skal meðferð með 6-MP aftur á 1. degi eftir að geislun á höfuðkúpu lýkur.) Metótrexat (20 mg/m²/viku, til inntöku): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50</p>
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 6-12	<p>VCR (1,5 mg/m²/sólárhling, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/sólárhling, til inntöku): dagar 1-56 Metótrexat (20 mg/m²/viku, til inntöku): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50</p>

G-CSF = kyrningavaxtarþáttur (granulocyte colony stimulating factor), VP-16 = etoposid,
MTX = metótrexat, i.v. = í bláæð, s.c. = undir húð, i.t. = í mænuvökva, i.m. = í vöðva,
ARA-C = cytarabin, CPM = cyclofosamid, VCR = vincristin, DEX = dexametason,
DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptipurin, E. coli L-ASP = L-asparaginasi,
PEG-ASP = PEG asparaginasi, MESNA = 2-mercaptoetan sulfonat natríum, iii = eða þar til MTX þéttni er < 0,1 µM, q6h = á 6 klst, Gy = Gray

Rannsókn AIT07 var fjölsetra, opin, slembuð, II/III stigs rannsókn sem í tóku þátt 128 sjúklingar

(1 árs til < 18 ára) sem fengu meðferð með imatinibi samhliða krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um öryggi úr þessari rannsókn virðast vera í samræmi við upplýsingar um öryggi imatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

Endurkomið/prálátt Ph+ ALL: Þegar imatinib var notað eitt sér handa sjúklingum með endurkomið/prálátt Ph+ ALL hafði það í för með sér, hjá þeim 53 af 411 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á, að hlutfall blóðsvörunar var 30 % (hlutfall fullkominnar blóðsvörunar var 9 %) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 23 %. (Haft skal í huga að af 411 sjúklingum fengu 353 meðferð í útvíkkaðri þátttökurannsókn, án þess að grunnupplýsingum um svörun væri safnað saman). Miðgildi tíma að versnun sjúkdóms hjá öllum 411 sjúklingunum með endurkomið/prálátt Ph+ ALL var á bilinu 2,6 til 3,1 mánuður og miðgildi heildarlifunar hjá þeim 401 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á, var á bilinu 4,9 til 9 mánuðir. Svipaðar niðurstöður komu fram við endurgreiningu upplýsinga þannig að einungis voru metnir þeir sjúklingar sem voru 55 ára eða eldri.

Klínískar rannsóknir á MDS/MPD

Reynsla af notkun imatinibs við þessari ábendingu er mjög takmörkuð og byggist á blóð- og litningasvörunarhlutföllum. Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengri lifun. Í einni opinni, fjölsetra, II. stigs klínískri rannsókn (rannsókn B2225) var lagt mat á imatinib hjá fjölbreytilegu sjúklingaþýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR próteintýrosínkínösum. Í þessari rannsókn tóku þátt 7 sjúklingar með MDS/MPD sem fengu meðferð með 400 mg af imatinibi á sólarhring. Þrír sjúklingar náðu fullkominni blóðsvörun (CHR) og einn sjúklingur náði blóðsvörun að hluta (PHR). Þegar upphaflega greiningin fór fram höfðu þrír af fjórum sjúklingum með staðfesta PDGFR endurröðun erfðavísa náð blóðsvörun (2 CHR og 1 PHR). Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 72 ára.

Gerð var áhorfsskrá (rannsókn L2401) til að safna saman upplýsingum um langtímaöryggi og -verkun hjá sjúklingum með æxli vegna mergfrumnaþjófgunar með PDGFR- β endurröðun og sem fengu meðferð með Imatinib medac. Þeir 23 sjúklingar sem skráðir voru fengu Imatinib medac skammta sem voru að miðgildi 264 mg á sólarhring (á bilinu 100 til 400 mg) í að miðgildi 7,2 ár (á bilinu 0,1 til 12,7 ár). Vegna eðlis áhorfsskrárinnar lágu upplýsingar um blóðfræðilegt, frumferðafræðilegt og sameindafræðilegt mat fyrir hjá 22, 9 og 17 af þeim 23 sjúklingum sem skráðir voru, tilgreint í sömu röð. Þegar varlega er áætlað að sjúklingar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um svari ekki meðferð, kemur fram að fullkomin blóðsvörun sást hjá 20/23 (87%) sjúklingum, fullkomin litningasvörun (CCyR) hjá 9/23 (39,1%) sjúklingum og sameindasvörun (MR) hjá 11/23 (47,8%) sjúklingum, tilgreint í sömu röð. Þegar svörunarhlutfallið er reiknað hjá sjúklingum með að minnsta kosti eitt gilt mat er svörunarhlutfallið fyrir fullkomna blóðsvörun 20/22 (90,9%), fyrir fullkomna litningasvörun 9/9 (100%) og fyrir sameindasvörun 11/17 (64,7%).

Í 13 birtum heimildum var greint frá 24 sjúklingum til viðbótar, sem voru með MDS/MPD. Af þeim fékk 21 sjúklingur meðferð með imatinibi 400 mg á sólarhring en hinir 3 sjúklingarnir fengu minni skammta. Hjá 11 sjúklingum greindist PDGFR endurröðun erfðavísa og af þeim náðu 9 CHR og 1 PHR. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 til 79 ára. Uppfærðar upplýsingar vegna 6 af þessum 11 sjúklingum voru birtar nýlega og samkvæmt þeim eru allir sjúklingarnir í sjúkdómshléi hvað varðar litningasvörun (á bilinu 32-38 mánuðir). Í sömu birtu heimild er greint frá upplýsingum úr langtíma eftirfylgni 12 sjúklinga með MDS/MPD með PDGFR endurröðun erfðavísa (5 sjúklingar úr rannsókn B2225). Miðgildi tíma sem þessir sjúklingar höfðu notað imatinib var 47 mánuðir (á bilinu 24 dagar - 60 mánuðir). Hjá 6 sjúklinganna hefur eftirfylgni nú varað í meira en 4 ár. 11 sjúklingar náðu skjótri CHR, þar af voru 10 án allra litningafrávika og samrunaumritanir (fusion transcripts), metið samkvæmt RT-PCR, annaðhvort minnkuðu eða hurfu. Miðgildi þess tíma sem blóð- og litningasvörun hefur varað er 49 mánuðir (á bilinu 19-60) og 47 mánuðir (á bilinu 16-59), tilgreint í sömu röð. Heildarlifun er 65 mánuðir frá greiningu (á bilinu 25-234). Notkun imatinibs handa sjúklingum sem ekki eru með yfirfærslu í erfðaeftni (genetic translocation) skilar yfirleitt ekki ávinningi.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með MDS/MPD. Í 4 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 3 mánaða til 4 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring

eða í skömmtum á bilinu 92,5 til 340 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu fullkominni blóðsvörun, litningasvörun og/eða klínískri svörun.

Klínískar rannsóknir á HES/CEL

Gerð var ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (B2225) þar sem notkun imatinibs var rannsökuð hjá fjölbreyttu sjúklingaþýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR próteintýrosínkínösum. Í þessari rannsókn fengu 14 sjúklingar með HES/CEL meðferð með imatinibi 100 til 1.000 mg/sólarhring. Til viðbótar var greint frá 162 sjúklingum með HES/CEL í 35 birtum tilfella greinum (case reports) og tilfella sýrjum (case series), sem fengu imatinib 75 mg til 800 mg á sólarhring. Lagt var mat á litningafrávik hjá 117 sjúklingum af heildarþýðinu sem var 176 sjúklingar. Hjá 61 sjúklingi af þessum 117 sjúklingum greindist FIP1L1-PDGFR α samrunakinasí. Fjórir HES sjúklingar til viðbótar voru FIP1L1-PDGFR α -jákvæðir í 3 öðrum birtum greinum. Allir sjúklingarnir 65 sem voru FIP1L1-PDGFR α samrunakinasá-jákvæðir náðu CHR er stóð í marga mánuði (á bilinu 1+ til 44+ mánuði, miðað við þann tíma þegar upplýsingarnar voru birtar). Nýlega voru birtar upplýsingar um að 21 af þessum 65 sjúklingum hafi einnig náð fullkomnu sjúkdómshléi hvað varðar litninga (complete molecular remission), þar sem miðgildi eftirfylgni var 28 mánuðir (á bilinu 13-67 mánuðir). Sjúklingarnir voru á aldrinum 25 til 72 ára. Í tilvikagreinunum greindu rannsakendur að auki frá bata hvað varðar einkenni og aðra óeðlilega vanstarfsemi líffæra. Greint var frá ávinningi hvað varðar hjarta, taugar, húð/undirhúð, öndunarfæri/brjósthól/miðmæti, stoðkerfi/stoðvef/æðar og meltingarfæri.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með HES/CEL. Í 3 birtum heimildum var greint frá 3 sjúklingum með HES og CEL í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 ára til 16 ára og fengu imatinib í skammtinum 300 mg/m² á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 200 til 400 mg á sólarhring. Allir sjúklingar náðu fullkominni blóðsvörun, fullkominni litningasvörun og/eða fullkominni sameindasvörun.

Klínískar rannsóknir á DFSP

Fram fór ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (rannsókn B2225) sem í tóku þátt 12 sjúklingar með DFSP, sem fengu meðferð með 800 mg af imatinibi á sólarhring. DFSP sjúklingarnir voru á aldrinum 23 til 75 ára, þeir voru með DFSP með meinvörpum, staðbundið endurkomið eftir brottnám með skurðaðgerð og ekki talið viðráðanlegt með frekari skurðaðgerðum þegar sjúklingurinn hóf þátttöku í rannsókninni. Grundvallarstaðfesting á verkun byggðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Af 12 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni kom fram svörun hjá 9 þeirra, hjá 1 þeirra kom fram fullkomin svörun og hjá 8 þeirra kom fram svörun að hluta. Hjá 3 sjúklinganna sem sýndu svörun að hluta til tókst síðan að vinna bug á sjúkdómnum með skurðaðgerð. Miðgildi meðferðarlengdar í rannsókn B2225 var 6,2 mánuðir og lengsta meðferðin var 24,3 mánuðir. Greint var frá 6 DFSP sjúklingum til viðbótar, á aldrinum 18 mánaða til 49 ára, sem fengu meðferð með imatinibi, í 5 birtum tilfella greinum. Fullorðnu sjúklingarnir sem greint var frá í birtum heimildum fengu annaðhvort 400 mg (4 tilvik) eða 800 mg (1 tilvik) af imatinibi á sólarhring. Barn fékk 400 mg/m² á sólarhring, sem síðan var aukið í 520 mg/m² á sólarhring. Svörun kom fram hjá fimm (5) sjúklingum, fullkomin svörun hjá 3 sjúklingum og svörun að hluta til hjá 2 sjúklingum. Miðgildi meðferðarlengdar í birtum heimildum var á bilinu 4 vikur til meira en 20 mánuðir. Yfirfærslan (translocation) (t(17:22)[(q22;q13)] eða erfðavísisafurð hennar var til staðar hjá nær öllum þeim sem svöruðu meðferð með imatinibi.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með DFSP. Í 3 birtum heimildum var greint frá fimm (5) sjúklingum með DFSP og PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum nýfæddir til 14 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 400 til 520 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu svörun að hluta og/eða fullkominni svörun.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf imatinibs

Lyfjahvörf imatinibs hafa verið metin á skammtabilinu 25 til 1.000 mg. Lyfjahvörf í plasma voru greind á degi 1 og annaðhvort á degi 7 eða degi 28, en þá hafði plasmapéttni náð jafnvægi.

Frásog

Heildaraðgengi imatinibs er að meðaltali 98 %. Mikill breytileiki var á AUC gildum imatinibs í plasma milli sjúklinga eftir skammt til inntöku. Þegar imatinib var gefið með fituríkri máltíð dró aðeins óverulega úr frásogi (11 % minnkun á C_{max} og lenging á t_{max} um 1,5 klst.) með smávægilegri minnkun á AUC (7,4 %), samanborið við fastandi aðstæður. Áhrif fyrri maga- og þarmaskurðaðgerða á frásog imatinibs hafa ekki verið rannsökuð.

Dreifing

Við þéttni imatinibs sem skiptir klínísku máli var um 95 % bundið plasmapróteinum, grundvallað á *in vitro* rannsóknum, einkum albumini og alfa-sýru-glykópróteini, með litla bindingu við lipoprótein.

Umbrot

Aðalumbrotsefni í blóðrás manna er N-metýlsvipta piperazinafleiðan sem sýnir svipaða *in vitro* virkni og lyfið sjálft. AUC í plasma fyrir þetta umbrotsefni var einungis 16 % af AUC fyrir imatinib. Binding N-metýlsvipta umbrotsefnisins við prótein í plasma er svipuð og fyrir móðurefnið.

Imatinib og N-metýlsvipta umbrotsefnið svöruðu samanlagt til 65 % af geislavirkninni í blóðrás (AUC_(0-48 klst.)). Það sem eftir er af geislavirkninni í blóðrás eru mörg minni umbrotsefni.

In vitro niðurstöður sýndu að CYP3A4 var helsta P450 ensímið í mönnum sem hafði í för með sér umbrot á imatinibi. Af mörgum lyfjum sem hugsanlega eru notuð samhliða (acetaminofen, aciclovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) sýndu einungis erytromycin (IC₅₀ 50 µM) og fluconazol (IC₅₀ 118 µM) hömlun á umbrotum imatinibs sem gæti haft klínísku þýðingu (sjá kafla 4.5).

In vitro var sýnt fram á að imatinib væri samkeppnishemill markhvarfefna CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5. K_i gildi í lifrarfrymisögnum manna voru 27, 7,5 og 7,9 µmól/l, tilgreint í sömu röð. Hámarksþéttni imatinibs í plasma sjúklinga er 2-4 µmól/l og þar af leiðandi er hömlun á CYP2D6 og/eða CYP3A4/5 miðluðum umbrotum möguleg við samhliða notkun annarra lyfja. Imatinib truflaði ekki umbreytingu 5-fluorouracils, en hamlaði umbrotum paclitaxels vegna samkeppnishömlunar við CYP2C8 ($K_i = 34,7$ µM). Þetta K_i gildi er mun hærra en plasmáþéttni imatinibs sem búist er við hjá sjúklingum og þar af leiðandi er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við samhliða notkun annaðhvort 5-fluorouracils eða paclitaxels og imatinibs.

Brotthvarf

Á grundvelli endurheimtra efnasambanda eftir inntöku 14C-merkts skammts af imatinibi til inntöku, skiluðu um 81 % af skammtinum sér innan 7 daga í hægðum (68 % af skammti) og þvagi (13 % af skammti). Óbreytt imatinib var 25 % af skammti (5 % í þvagi, 20 % í hægðum), afgangurinn er umbrotsefni.

Lyfjahvörf í plasma

Eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $t_{1/2}$ um 18 klst. sem bendir til að skömmtun einu sinni á sólarhring sé hæfileg. Aukningin á meðalgildi AUC með stækkandi skammti var línuleg og í réttu hlutfalli við skammt á bilinu 25-1.000 mg af imatinibi eftir inntöku. Engin breyting varð á lyfjahvörfum imatinibs við endurtekna skammta og uppsöfnun var 1,5-2,5 föld við jafnvægi þegar gefinn var einn skammtur á sólarhring.

Lyfjahvörf sjúklingahópa

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá CML sjúklingum hafði aldur lítills háttar áhrif á dreifingarrúmmál (12 % aukning hjá sjúklingum > 65 ára). Ekki er litið svo á að breyting þessi sé klínískt marktæk. Áhrif líkamsþyngdar á úthreinsun imatinibs eru með þeim hætti að fyrir sjúkling sem er 50 kg að þyngd er búist við að úthreinsun sé að meðaltali 8,5 l/klst., en sé sjúklingur 100 kg eykst úthreinsunin í 11,8 l/klst. Ekki er talið að þessar breytingar séu það miklar að þær kalli á breytingar skammta á grundvelli líkamsþyngdar. Kynferði hefur engin áhrif á lyfjahvörf imatinibs.

Lyfjahlvörð hjá börnum

Eins og hjá fullorðnum sjúklingum frásogaðist imatinib hratt eftir inntöku hjá börnum í bæði I. stigs og II. stigs rannsóknum. Skammtar hjá börnum sem nema 260 og 340 mg/m²/sólarhring náðu svipaðri útsetningu hlutfallslega og 400 mg og 600 mg skammtar handa fullorðnum sjúklingum. Samanburður AUC₍₀₋₂₄₎ á degi 8 og degi 1 við 340 mg/m²/sólarhring skammta leiddi í ljós 1,7 falda uppsöfnun eftir endurtekna skammta einu sinni á dag.

Samkvæmt samantekinni greiningu á lyfjahlvörfum hjá börnum með blóðsjúkdóma (CML, Ph⁺ALL eða aðra blóðsjúkdóma sem meðhöndlaðir eru með imatinibi), eykst úthreinsun imatinibs með auknu líkamsyfirborði. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum líkamsyfirborðs, höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull (BMI) ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir imatinibi. Greiningin staðfesti að útsetning fyrir imatinibi hjá börnum sem fá 260 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 400 mg einu sinni á sólarhring) eða 340 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 600 mg einu sinni á sólarhring) var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400 mg eða 600 mg af imatinibi einu sinni á sólarhring.

Skert líffærastarfsemi

Imatinib og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í magni sem máli skiptir. Svo virðist sem útsetning fyrir imatinibi í plasma sé meiri hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Aukningin er um það bil 1,5 til 2-föld, sem jafngildir 1,5-faldri hækkun AGP í plasma, en imatinib er mikið bundið AGP. Úthreinsun óbundins imatinibs er líklega svipuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi, því útskilnaður um nýru er einungis óverulegur þáttur í brotthvarfi imatinibs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Enda þótt niðurstöður úr greiningu á lyfjahlvörfum sýndu umtalsverðan mun frá einum einstaklingi til annars, jókst meðaltalsútsetning fyrir imatinibi ekki við ýmis stig skertrar lifrarstarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt öryggi imatinibs var metið hjá rottum, hundum, öpum og kaninum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sýndu litlar til í meðallagi miklar breytingar á blóðmynd hjá rottum, hundum og öpum, sem og breytingar á beinmerg hjá rottum og hundum.

Marklíffærið hjá rottum og hundum var lifrin. Væg til í meðallagi mikil aukning transaminasa og smávægileg lækkun á kólesteróli, þríglýseríðum, heildar próteinum og albumíni sást hjá báðum tegundunum. Engar vefjameinafræðilegar breytingar sást í rottulifur. Alvarlegar eiturverkanir á lifur komu fram hjá hundum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða hækkunir á lifrarsímum, drep í lifrarfrumum, drep í gallrás og vefjaauka í gallrás.

Eiturverkanir á nýru sást hjá öpum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða staðbundna steinefnaútfellingu og útvíkkun á nýrnapiplum og drep í píplum. Hækkað blóðnitur (BUN) og hækkað kreatínin sást í nokkrum dýranna. Í 13 vikna rannsókn á rottum kom fram ofvöxtur á breytiþekju (transitional epithelium) nýrnartanna og ofvöxtur í þvaggblöðru við skammta ≥ 6 mg/kg án breytinga á sermis- eða þvaggildum. Við langvarandi meðferð með imatinibi sást aukning á tíðni tækifærissýkinga.

Í 39 vikna rannsókn á öpum var ekkert NOAEL (no observed adverse effect level/mörk þess að engar aukaverkanir finnast) staðfest við lægstu skammtana 15 mg/kg, u.þ.b. einn þriðji af 800 mg hámarks-skammti handa mönnum, byggt á líkamsyfirborði. Meðferðin leiddi til versunar á almennt bældum malaríusýkingum hjá þessum dýrum.

Talið var að imatinib hefði ekki eiturverkanir á erfðaeftni þegar það var prófað í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf), í *in vitro* spendýrafrumuprófi (eítufrumuæxli músa) og *in vivo* smákjarnaprófi í rottum. Staðfest var í *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir imatinib að það hefur

eiturverkanir á erfðafni (eggjastokkar kínaþamstra) hvað varðar litningaskemmdir við örvuð umbrot (metabolic activation) við þéttni sem er 125 µg/ml.

Tvö milliefni í framleiðsluferlinu, sem eru einnig til staðar í fullbúnu lyfinu, eru jákvæð í stökkbreytingaprófi Ames. Annað af þessum milliefnum er einnig jákvætt í eitifrumuæxlaprófi músa.

Í frjósemisrannsókn hjá karlkyns rottum sem fengu lyfið í 70 daga fyrir mökun minnkaði þyngd eistna og eistalýppna og hlutfall hreyfanlegra sáðfrumna þegar gefinn var skammturinn 60 mg/kg, sem er u.þ.b. jafngilt stærsta ráðlögðum skammti, 800 mg/sólarhring, byggt á líkamsyfirborði. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg. Lítil til í meðallagi mikil minnkun á sæðismyndun sást einnig hjá hundum við inntöku skammta ≥ 30 mg/kg. Þegar kvenkyns rottur fengu lyfið í 14 daga fyrir mökun og fram að 6. degi meðgöngu sáust engin áhrif á mökun eða fjölda dýra með fangi. Hjá kvenkyns rottum komu fram marktækt fleiri fósturlát eftir hreiðrun og fækkun lifandi fóstura við 60 mg/kg skammta. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum þar sem lyfið var gefið til inntöku kom fram rauð útfærð frá legi hjá hópnum sem fékk 45 mg/kg/sólarhring á annaðhvort 14. eða 15. degi meðgöngu. Við sama skammt jókst fjöldi unga sem fæddust dauðir, sem og þeirra sem drápust frá 0. til 4. dags eftir fæðingu. Hjá F₁ afkvæmunum, við sama skammt, minnkaði meðaltal líkamsþyngdar frá fæðingu til aflifunar og fjöldi gota sem ná viðmiðum fyrir aðskilnað forhúðar frá slímhúðinni (preputial separation) var lítillega minnkaður. Ekki komu fram áhrif á frjósemi F₁ en fósturvisnun (resorption) jókst og lifvænlegum fósturum fækkaði við 45 mg/kg/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) fyrir bæði móðurdýrin og F₁ kynslóðina var 15 mg/kg/sólarhring (fjórðungur af 800 mg hámarksskammti fyrir menn).

Imatinib olli fósturskemmdum þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar hjá rottum við skammta ≥ 100 mg/kg sem er u.þ.b. jafnt stærsta ráðlögðum skammti, 800 mg/sólarhring, á grundvelli líkamsyfirborðs. Fósturskemmdirnar eru útheili (exencephaly) eða heilahauull, vöntun/minnkun á ennisbeini og vöntun á hvirfilbeini. Þessi áhrif sáust ekki við skammta ≤ 30 mg/kg.

Engin ný marklíffæri voru tilgreind í rannsókninni á eiturverkunum á þroska ungra rottna (frá 10. degi til 70. dags eftir fæðingu) með hliðsjón af þekktum marklíffærum í fullorðnum rottum. Í rannsókninni á eiturverkunum á ungum rottum komu fram áhrif á vöxt, seinkun á opnun legganga og aðskilnaði forhúðar frá slímhúðinni við útsetningu sem er u.þ.b. 0,3 til 2 föld útsetning, að meðaltali, hjá börnum við ráðlagðan hámarksskammt sem er 340 mg/m². Auk þess var dánartíðni hjá ungum rottum (í kringum tímabilið þegar verið var að venja þær af spena) u.þ.b. 2 föld miðað við útsetningu hjá börnum, að meðaltali, við ráðlagðan hámarksskammt sem er 340 mg/m².

Í 2 ára rotturannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum leiddi gjöf imatinibs í skömmtunum 15, 30 og 60 mg/kg/dag til tölfraðilega marktækt styttri ævilengdar hjá karldýrum við 60 mg/kg/dag og hjá kvendýrum við ≥ 30 mg/kg/dag. Vefjameinafræðileg skoðun á dauðum dýrum leiddi í ljós að hjartavöðvakvilli (hjá báðum kynjum), langvarandi versnandi nýrnakvilli (kvendýr) og totuæxli í forhúð voru helstu orsakir dauða eða grundvöllur aflifunar. Marklíffæri hvað æxlibreytingar varðar voru nýru, þvagblaðra, þvagrás, forhúðar- og snípkirtill (preputial and clitoral gland), mjógirni, kalkkirtlar, nýrnahettur og kirtlafrír hluti maga.

Totuæxli/krabbamein í forhúðar-/snípkirtli sáust við skammta sem voru 30 mg/kg/dag eða stærri, sem jafngildir um það bil 0,5 faldri eða 0,3 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, og 0,4 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 15 mg/kg/dag. Kirtilæxli/krabbamein í nýrum, totuæxli í þvagblöðru og þvagrás, kirtilkrabbamein í mjógirni, kirtilæxli í kalkkirtlum, göðkynja og illkynja mergæxli í nýrnahettum og totuæxli/krabbamein í kirtlafríum hluta maga, sáust við 60 mg/kg/dag, sem jafngildir um það bil 1,7 til 1 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð og 1,2 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 30 mg/kg/dag.

Ekki hefur enn verið leitt í ljós hver sé orsök þessara niðurstaðna úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá rottum og ekki hefur heldur verið leitt í ljós hvort þær skipta máli fyrir menn.

Vefjabreytingar, aðrar en æxli, sem ekki höfðu sést í fyrri forklínískum rannsóknum, voru í hjarta og æðakerfi, brisi, innkirtlalíffærum og tönnum. Meðal mikilvægustu breytinganna eru ofstækkun hjarta og hjartavíkkun sem leiðir til einkenna hjartabilunar hjá sumum dýrum.

Virka efnið imatinib hefur í för með sér áhættu fyrir lífríki lífvera í setlögum (sediment organisms).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Crospovidon (tegund A)

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

Skel hylkisins

Gelatín

Gult járnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnoxíð (E172)

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Crospovidon (tegund A)

Laktósaeinhýdrat

Magnesíumsterat

Skel hylkisins

Gelatín

Gult járnoxíð (E172)

Títantvíoxíð (E171)

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

PA-ál/PVC/álþynnur.

Pakkningar innhalda 60 hörð hylki.

Imatinib medac 400 mg hörð hylki
PA-ál/PVC/álþynnur.
Pakkningar innhalda 30 hörð hylki.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Imatinib medac 100 mg hörð hylki
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg hörð hylki
EU/1/13/876/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25 september 2013

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Pólland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni..

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Imatinib medac 100 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

60 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/876/001

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Imatinib medac 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Imatinib medac 100 mg hörð hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Imatinib medac 400 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósaeinhýdrat.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 hörð hylki.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/876/002

13. LOTUNÚMER

Lotunr.

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Imatinib medac 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Imatinib medac 400 mg hörð hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

medac GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib medac 100 mg hörð hylki

Imatinib medac 400 mg hörð hylki

imatinib

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Imatinib medac og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Imatinib medac
3. Hvernig nota á Imatinib medac
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Imatinib medac
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Imatinib medac og við hverju það er notað

Imatinib medac er lyf sem inniheldur virkt efni sem kallast imatinib. Við neðangreinda sjúkdóma hemur þetta lyf vöxt óeðlilegra frumna. Þar á meðal eru nokkrar gerðir af krabbameini.

Imatinib medac er til meðferðar hjá fullorðnum, börnum og unglingum við:

- **Langvarandi kyrningahvítblæði (CML) í bráðafasa.** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvarandi kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib medac hamlar fjölgun þessara frumna. Bráðafasi er það stig sjúkdómsins sem er lengst gengið.
- **Filadelfíulitnings-jákvæðu bráðu eitifrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitifrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib medac hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib medac er einnig til meðferðar hjá börnum og unglingum við:

- Nýgreindu CML hjá þeim sjúklingum þar sem beinmergskipti eru ekki talin eiga við sem fyrsta meðferð.
- CML í stöðugum fasa eftir að meðferð með interferoni-alfa hefur ekki borið árangur, eða í hröðunarfasa. Hröðunarfasi er millistigsfasi milli stöðugs fasa og upphafs bráðafasa; hann er talinn vera fyrsta ábendingin um myndun ónæmis fyrir meðferðinni.

Imatinib medac er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumnafjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur

byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib medac hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib medac hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib medac hamlar vexti þessara frumna.

Hér eftir verða skammstafanirnar notaðar þegar fjallað er um þessa sjúkdóma í fylgiseðlinum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Imatinib medac verkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað skaltu leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib medac

Einungis læknir með reynslu af lyfjum til meðferðar við blóðkrabbameinum eða æxlum mun ávísa Imatinib medac.

Fara skal nákvæmlega eftir öllum fyrirmælum læknisins, jafnvel þótt þau séu frábrugðin almennu upplýsingunum í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Imatinib medac:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir imatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við um þig **skaltu láta lækninn vita án þess að nota Imatinib medac.**

Ef þú telur að þú kunnir að vera með ofnæmi en ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib medac er notað:

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrar-, nýrna- eða hjartasjúkdóm.
- ef þú ert að nota lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib medac gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun læknirinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.

Ef eitthvað af þessu á við **skal láta lækninn vita áður en byrjað er að nota Imatinib medac.**

Meðan á meðferð með Imatinib medac stendur skaltu láta lækninn tafarlaust vita ef þú þyngist hratt. Imatinib medac getur valdið því að vatn safnast fyrir í líkamanum (veruleg vökvasöfnun).

Á meðan þú notar Imatinib medac mun læknirinn fylgjast reglulega með því hvort lyfið virkar. Einnig verður fylgst reglulega með blóðhag og þyngd þann tíma sem Imatinib medac er notað.

Börn og unglingar

Imatinib medac er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum og unglungum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib medac handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum og unglungum með Ph-jákvætt ALL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib medac stækki hægar en eðlilegt er. Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib medac

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talin lyf sem fengin eru án lyfseðils (svo sem

paracetamol) og einnig náttúruylf (svo sem Jóhannesarjurt [jónsmessurunni, St. John's wort]). Við samhlíða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib medac. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib medac, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib medac. Imatinib medac getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

Láttu lækninn vita ef þú tekur lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib medac á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib medac á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib medac stendur vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib skilst út í brjóstamjólk.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib medac er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir sundli eða syfju eða fengið þokusýn við notkun þessa lyfs. Ef þetta kemur fyrir máttu hvorki aka né nota nokkur tæki eða vélar fyrr en þetta er liðið hjá.

Imatinib medac inniheldur laktósaeinhýdrat

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Imatinib medac

Læknirinn hefur ávísað Imatinib medac vegna þess að þú ert með alvarlegan sjúkdóm. Imatinib medac getur hjálpað til í baráttunni við sjúkdóminn.

Notið lyfið hinsvegar alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Það er mikilvægt að nota lyfið í þann tíma sem læknirinn, lyfjafræðingurinn eða hjúkrunarfræðingurinn segir til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

Ekki hætta að nota Imatinib medac nema samkvæmt ráðleggingum læknisins. Ef þú getur ekki notað lyfið eins og læknirinn gaf fyrirmæli um eða þér finnst þú ekki þurfa það lengur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækninn.

Hve mikið á að nota af Imatinib medac

Notkun handa fullorðnum

Læknirinn ákveður nákvæmlega hve mörg hylki af Imatinib medac á að nota.

Venjulegur upphafsskammtur til meðferðar við CML í bráðafasa er 600 mg, en þá eru tekin 6 hylki, sem innihalda 100 mg hvert (eða 1 hylki sem inniheldur 400 mg og 2 hylki sem innihalda 100 mg) **einu sinni** á sólarhring.

Læknirinn gæti ávísað stærri eða minni skammti en það fer eftir því hver svörun þín við meðferðinni er. Ef sólarhringsskammturinn er 800 mg skal taka 1 hylki sem inniheldur 400 mg að morgni og 1 hylki sem inniheldur 400 mg að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**

Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá eru tekin 6 hylki sem innihalda 100 mg (eða 1 hylki sem inniheldur 400 mg og 2 hylki sem innihalda 100 mg) **einu sinni** á sólarhring.

- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá er tekið 1 hylki sem inniheldur 400 mg **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá er tekið 1 hylki sem inniheldur 100 mg **einu sinni** á sólarhring. Vera má að læknirinn auki skammtinn í 400 mg, en þá er tekið 1 hylki sem inniheldur 400 mg **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun þín við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring, en þá er tekið 1 hylki sem inniheldur 400 mg að morgni og 1 hylki sem inniheldur 400 mg að kvöldi.

Notkun handa börnum og unglíngum

Læknirinn ákveður hve mörg hylki af Imatinib medac á að gefa barninu. Magn Imatinib medac fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð. Heildarskammtur á sólarhring handa börnum og unglíngum má ekki fara yfir 800 mg með CML og 600 mg með Ph+ ALL. Meðferðina má annaðhvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib medac

- **Taka á Imatinib medac inn með mat.** Það hjálpar til við að vernda þig gegn magavandamálum þegar þú notar Imatinib medac.
- **Gleypið hylkin í heilu lagi með stóru glasi af vatni.** Hvorki má opna hylkin né brjóta þau nema ekki sé með góðu móti unnt að gleypa þau (t.d. þegar um börn er að ræða).
- Ef þú getur ekki gleypst hylkin, getur þú opnað þau og hellt duftinu út í glas af venjulegu vatni eða glas af eplasafa.
- Ef þungaðar konur eða konur sem geta orðið þungaðar eru að reyna að opna hylkin fyrir barn eða sjúkling sem getur ekki kyngt, eiga þær að meðhöndla innihaldið af varúð til þess að forðast snertingu við húð og augu sem og innöndun. Hendur skal þvo strax og hylkin hafa verið opnuð.

Hve lengi á að nota Imatinib medac

Haltu áfram að nota Imatinib medac á hverjum degi eins lengi og læknirinn segir til um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Imatinib medac en mælt er fyrir um

Hafa skal **tafarlaust** samband við lækninn ef óvart hafa verið tekin inn of mörg hylki. Verið getur að veita þurfi læknishjálp. Hafðu umbúðirnar utan af lyfinu með þér.

Ef gleymist að taka Imatinib medac

- Ef þú gleymir einum skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef hinsvegar er næstum kominn tími á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Haltu síðan áfram að nota lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru yfirleitt vægar eða í meðallagi miklar.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) **eða algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hröð þyngdaraukning. Imatinib medac getur valdið því að vatn safnist fyrir í líkamanum (alvarleg vökvasöfnun).
- Einkenni um sýkingu, til dæmis hiti, mikill kuldahrollur, særindi í hálsi eða sár í munni. Imatinib medac getur fækkað hvítum blóðkornum svo þú verður útsettari fyrir sýkingum.
- Óvæntar blæðingar eða marblettir (án þess að þú hafir meitt þig).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) **eða mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur (einkenni hjartasjúkdóms).
- Hósti, öndunarerfiðleikar eða sársaukafull öndun (einkenni lungnasjúkdóms).
- Svimi, sundl eða yfirlíð (einkenni lágs blóðþrýstings).
- Ógleði ásamt lystarleysi, dökkleitt þvag, gul húð eða augu (einkenni lifrarsjúkdóms).
- Útbrot, húðroði ásamt blöðrum á vörum, augum, húð eða í munni, húðflögnun, hiti, rauður eða fjólublár blettahúðþroti, kláði, sviði, útbrot með grafrarbólum (einkenni húðkvilla).
- Miklir kviðverkir, blóðug uppköst, blóðugar hægðir eða blóð í þvagi, svartar hægðir (einkenni meltingarfærasjúkdóms).
- Mikil minnkun þvagmyndunar, þorsti (einkenni nýrnasjúkdóms).
- Ógleði ásamt niðurgangi og uppköstum, kviðverkir eða hiti (einkenni garnasjúkdóms).
- Mikill höfuðverkur, máttleysi eða lömum í útlimum eða andliti, talerfiðleikar, skyndilegt meðvitundarleysi (einkenni um sjúkdóm í taugakerfinu svo sem blæðingar eða þroti innan höfuðkúpu/heila).
- Húðfólvi, þreyta og mæði ásamt dökkleitu þvagi (einkenni of fárra rauðra blóðkorna).
- Verkur í augum eða versnun sjónar, blæðing í augum.
- Verkir í mjöðm eða erfiðleikar við gang.
- Dofi eða kuldi í tàm og fingrum (einkenni æðakrampaheilkennis).
- Skyndileg bólga og roði í húð (einkenni húðsýkingar sem kallast húðbeðsbólga).
- Heyrnarskerðing.
- Vöðvamáttleysi og vöðvakrampar ásamt óeðlilegum hjartslætti (merki um breytingar á kalíummagni í blóði).
- Mar.
- Vöðvakrampar ásamt hita, rauðbrúnt þvag, verkur eða máttleysi í vöðvum (einkenni vöðvakvilla).
- Kviðverkir ásamt ógleði.
- Grindarholswerkir stundum ásamt ógleði og uppköstum, ásamt óvæntum blæðingum frá leggöngum, sundl eða yfirlíð vegna lækkaðs blóðþrýstings (einkenni sjúkdóms í eggjastokkum eða legi).
- Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, þreyta og/eða óþægindi í liðum í tengslum við óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (t.d. mikið magn kalíums, þvagsýru og kalsíums og lítið magn fosförs í blóði).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gulnun húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra ofnæmisviðbragða).
- Langvarandi nýrnabilun.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.**

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur eða þreyta.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur eða meltingartruflun.
- Útbrot.
- Vöðvakrampar eða lið-, vöðva- eða beinverkir meðan á meðferð með Imatinib medac stendur eða eftir að meðferð með Imatinib medac hefur verið hætt.
- Þroti svo sem á ökklum og þrútin augu.
- Þyngdaraukning.

Ef einhverjar af þessum aukaverkunum hafa alvarleg áhrif **skal láta lækinn vita**.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lystarleysi, þyngdartap eða breytingar á bragðskyni.
- Sundl eða slappleiki.
- Svefntruflanir (svefnleysi).
- Útferð úr auga ásamt kláða, roða og þrota (tárubólga), aukin táramyndun eða þokusýn.
- Blóðnasir.
- Kviðverkir eða þaninn kviður, vindgangur, brjóstsviði eða hægðatregða.
- Kláði.
- Óeðlilegt hárlós eða hárbýnning.
- Dofi í höndum eða fótum.
- Munnangur.
- Liðverkir ásamt þrota.
- Munnþurrkur, húðþurrkur eða augnþurrkur.
- Minnkað eða aukið húðskyn.
- Hitakóf, kuldahrollur eða nætursviti.

Ef einhverjar af þessum aukaverkunum hafa alvarleg áhrif **skal láta lækinn vita**.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

Ef einhverjar af þessum aukaverkunum hafa alvarleg áhrif **skal láta lækinn vita**.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Imatinib medac

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á þynnunni á eftir EXP.

Geymið við lægri hita en 30°C.

Ekki skal nota pakkningu sem er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib medac inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat).
Hvert 100 mg hart hylki af Imatinib medac inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).
Hvert 400 mg hart hylki af Imatinib medac inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru crosopovidon (tegund A), laktósaeinhýdrat og magnesíumsterat.
Hylkisskelin (á 100 mg hylkjunum) er samsett út gelatíni, gulu járnoxíði (E172), títantvíoxíði (E171) og rauðu járnoxíði (E172).
Hylkisskelin (á 400 mg hylkjunum) er samsett út gelatíni, gulu járnoxíði (E172), títantvíoxíði (E171), rauðu járnoxíði (E172) og svörtu járnoxíði (E172).

Lýsing á útliti Imatinib medac og pakkningastærðir

Imatinib medac 100 mg hörð hylki eru gelatínhylki af stærð „3“ með appelsínugulum botni og loki.
Imatinib medac 400 mg hörð hylki eru gelatínhylki af stærð „00“ með ljósbrúnum botni og loki.

Imatinib medac 100 mg hylki eru í öskjum sem innihalda 60 hylki í þynnupakkningum.
Imatinib medac 400 mg hylki eru í öskjum sem innihalda 30 hylki í þynnupakkningum.

Markaðsleyfishafi

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

Framleiðandi

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Pólland

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>