

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

Utgått markedsføringstillatelse

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib medac 100 mg harde kapsler  
Imatinib medac 400 mg harde kapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Imatinib medac 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).

### Imatinib medac 400 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

#### Imatinib medac 100 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 12,518 mg laktosemonohydrat.

#### Imatinib medac 400 mg harde kapsler

Hver harde kapsel inneholder 50,072 laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Hard kapsel

### Imatinib medac 100 mg harde kapsler

Harde kapsler av størrelse "3" med oransje hoveddel og hette.

### Imatinib medac 400 mg harde kapsler

Harde kapsler av størrelse "00" med karamellfarget hoveddel og hette.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Imatinib medac er indisert ved behandling av

- barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjehandling.
- barn med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase.
- voksne og barn med Ph+ KML i blastkrise.
- voksne og barn med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) samtidig med kjemoterapi.
- voksne pasienter som monoterapi ved tilbakevendende eller refraktær Ph+ ALL.
- voksne pasienter med myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD) assosiert med blodplatederivert vekstfaktor-reseptor (PDGFR) gen-rearrangering.
- voksne pasienter med avansert hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL) med FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -rearrangering.
- voksne pasienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), og hos voksne pasienter med tilbakevendende og/eller metastatisk DFSP som ikke er egnet for kirurgi.

Effekten av imatinib på utfallet av benmargstransplantasjon er ikke fastslått.

Hos voksne og barn er effekten av imatinib basert på generelle hematologiske og cytogenetiske responsrater samt progresjonsfri overlevelse ved KML, på hematologiske og cytogenetiske responsrater ved Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologiske responsrater ved HES/KEL og på objektive responsrater hos voksne pasienter med inoperabel og/eller metastaserende DFSP. Erfaring med imatinib hos pasienter med MDS/MPD assosiert med PDGFR gen-rearrangering er svært begrenset (se pkt. 5.1). Med unntak av nylig diagnostisert KML i kronisk fase foreligger det ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse for disse sykdommene.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Egnet behandling bør initieres av lege med erfaring i behandling av pasienter med hematologiske maligniteter og maligne sarkomer.

For doser på 400 mg og høyere (se doseanbefalingen under) er en 400 mg kapsel (ikke delbar) tilgjengelig.

Den forskrevne dosen skal gis oralt sammen med et måltid og et stort glass vann for å redusere risikoen for gastrointestinale irritasjoner. Doser på 400 mg og 600 mg bør gis én gang daglig, mens en daglig dose på 800 mg bør gis som 400 mg to ganger daglig, morgen og kveld. For pasienter som ikke er i stand til å svelge kapslene (f.eks. barn), kan innholdet i kapselen løses opp i et glass vann eller eplejuice.

##### Dosering ved KML hos voksne

Anbefalt dose av imatinib er 600 mg/dag hos voksne pasienter i blastkrise. Blastkrise er definert som  $\geq 30\%$  blastceller i blod eller beinmarg eller ekstramedullær sykdom unntatt hepatosplenomegali.

Behandlingsvarighet: I kliniske studier fortsatte behandling med imatinib inntil sykdomsprogresjon. Effekten av å avslutte behandlingen etter at en fullstendig cytogenetisk respons er oppnådd er ikke undersøkt.

Doseøkninger fra 600 mg til maksimalt 800 mg (gitt som 400 mg to ganger daglig) hos pasienter i blastkrise, kan vurderes ved fravær av alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger og alvorlig ikke-leukemi-relatert nøytropeni eller trombocytopeni, i følgende situasjoner: Sykdomsprogresjon (ved ethvert tidspunkt); mangel på tilfredsstillende hematologisk respons etter minst 3 måneders behandling; mangel på cytogenetisk respons etter 12 måneders behandling; eller tap av tidligere oppnådd hematologisk og/eller cytogenetisk respons. På grunn av mulig forhøyet insidens av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

##### Dosering ved KML hos pediatriske pasienter

Dosering hos pediatriske pasienter bør baseres på kroppens overflateareal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Dosen på  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  daglig anbefales hos pediatriske pasienter med KML i kronisk fase og akselerert fase (total dose på  $800 \text{ mg}$  skal ikke overskrides). Akselerert fase er en intermediær fase mellom den kroniske fasen og starten av blastkrisen. Den anses som den første manifestasjonen av behandlingsresistens. Behandlingen kan gis som én daglig dose eller den daglige dosen kan deles i to administrasjoner – én morgen og én kveld. Doseanbefalingen er pr. idag basert på et lite antall pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring med behandling av barn under 2 år.

Doseøkninger fra  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  til  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  daglig (total dose på  $800 \text{ mg}$  skal ikke overskrides) kan vurderes ved fravær av alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger og alvorlig ikke-leukemi-relatert nøytropeni eller trombocytopeni, i følgende situasjoner: Sykdomsprogresjon (ved ethvert tidspunkt); mangel på tilfredsstillende hematologisk respons etter minst 3 måneders behandling; mangel på cytogenetisk respons etter 12 måneders behandling; eller tap av tidligere oppnådd hematologisk og/eller cytogenetisk respons. På grunn av mulig forhøyet insidens av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

##### Dosering ved Ph+ ALL hos voksne pasienter

Anbefalt dose av imatinib er 600 mg/dag til voksne pasienter med Ph+ ALL. Hematologiske eksperter

innen behandling av denne sykdommen bør overvåke alle fasene i behandlingen.

Behandlingsplan: Tilgjengelige data har vist at imatinib er effektivt og sikkert når det administreres i doser på 600 mg/dag i kombinasjon med kjemoterapi i induksjonsfasen, konsoliderings- og vedlikeholdsfasene for kjemoterapi (se pkt. 5.1) hos pasienter med nylig diagnostisert Ph+ ALL. Varighet av behandlingen med imatinib kan variere med hvilket behandlingsprogram som er valgt, men generelt har lengre eksponering overfor imatinib gitt bedre resultater.

Hos voksne pasienter med tilbakefall eller motstandsdyktig Ph+ ALL kan monoterapi med imatinib 600 mg/dag gis inntil det oppstår sykdomsprogresjon.

#### Dosering ved Ph+ ALL hos barn

Dosering hos barn bør baseres på kroppens overflateareal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Dosen på  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  daglig anbefales hos barn med Ph+ ALL (total dose på 600 mg skal ikke overskrides).

#### Dosering ved MDS/MPD hos voksne pasienter

Anbefalt dose av imatinib er 400 mg/dag til voksne pasienter med MDS/MPD.

Behandlingsvarighet: I den ene kliniske studien som frem til nå er utført, ble behandlingen med imatinib fortsatt frem til sykdomsprogresjon (se pkt. 5.1). Median behandlingsvarighet var 47 måneder (24 dager – 60 måneder) ved det tidspunktet analysen ble utført.

#### Dosering ved HES/KEL hos voksne pasienter

Anbefalt dose av imatinib er 100 mg/dag til pasienter med HES/KEL. Doseøkning fra 100 mg til 400 mg kan vurderes hvis det ikke er oppstått bivirkninger, og dersom det vurderes at behandlingsresponsen ikke er tilstrekkelig. Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har nytte av den.

#### Dosering ved DFSP hos voksne pasienter

Anbefalt dose av imatinib er 800 mg/dag til pasienter med DFSP.

#### Dosejusteringer ved bivirkninger i alle indikasjoner hos voksne og pediatriske pasienter

##### *Ikke-hematologiske bivirkninger*

Dersom det oppstår en alvorlig ikke-hematologisk bivirkning under behandlingen med imatinib, må behandlingen seponeres inntil bivirkningen forsvinner. Behandlingen kan deretter gjenopptas, avhengig av den initielle alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Hvis bilirubin forhøyes  $\geq 3$  x øvre normalgrense ("institutional upper limit of normal" (IULN)) eller levertransaminaser forhøyes  $>5$  x IULN, skal imatinib seponeres inntil bilirubin-nivåene har gått tilbake til  $<1,5$  x IULN og transaminase-nivåene til  $<2,5$  x IULN. Behandling med imatinib kan deretter fortsette med en redusert daglig dose.

Hos voksne bør dosen reduseres fra 400 mg til 300 mg eller fra 600 mg til 400 mg, eller fra 800 mg til 600 mg, og hos pediatriske pasienter fra  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  til  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dag.

##### *Hematologiske bivirkninger*

Ved alvorlig nøytropeni eller trombocytopeni anbefales en dosereduksjon eller opphold i behandlingen som angitt i tabellen under:

Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni:

Indikasjon	Toksisitet ved nøytropeni og trombocytopeni	Doseendring
HES/KEL (initialdose 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/\text{l}$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/\text{l}$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .

		2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen).
KML i kronisk fase, MDS/MPD (initialdose 400 mg) HES/KEL (ved dosen 400 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter til $<50 \times 10^9/l$ , skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 300 mg.
Pediatrik KML i kronisk fase (ved dosering $340 \text{ mg/m}^2$ )	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$ . 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter til $<50 \times 10^9/l$ , skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på $260 \text{ mg/m}^2$ .
KML i akselerert fase og blastkrise og Ph+ ALL (initialdose 600 mg)	<sup>a</sup> ANC $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<10 \times 10^9/l$	1. Sjekk om cytopenien er relatert til leukemien (margaspirat eller biopsi). 2. Dersom cytopenien ikke er relatert til leukemien, skal imatinibdosen reduseres til 400 mg. 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker, skal dosen reduseres ytterligere til 300 mg. 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fortsatt ikke er relatert til leukemien, skal imatinib seponeres til ANC er $\geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytene $\geq 20 \times 10^9/l$ . Behandlingen skal deretter gjenopptas med 300 mg.
Pediatrik KML i akselerert fase og blastkrise (initialdose $340 \text{ mg/m}^2$ )	<sup>a</sup> ANC $<0,5 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<10 \times 10^9/l$	1. Sjekk om cytopenien er relatert til leukemien (margaspirat eller biopsi). 2. Dersom cytopenien ikke er relatert til leukemien, skal imatinibdosen reduseres til $260 \text{ mg/m}^2$ . 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker, skal dosen reduseres ytterligere til $200 \text{ mg/m}^2$ . 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fortsatt ikke er relatert til leukemien, skal imatinib seponeres til ANC er $\geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytene $\geq 20 \times 10^9/l$ . Behandlingen skal deretter gjenopptas med $200 \text{ mg/m}^2$ .
DFSP (ved dose på 800 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $<50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$ .

		2. Gjenoppta behandlingen med 600 mg imatinib. 3. Ved tilbakefall av ANC til $<1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter til $<50 \times 10^9/l$ , skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 400 mg.
ANC = absolute neutrophil count <sup>a</sup> oppstår etter minst 1 måned med behandling		

### Spesielle populasjoner

*Pediatrik populasjon:* Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML og hos barn under 1 år med Ph+ ALL (se pkt. 5.1). Det er svært begrenset erfaring hos barn med MDS/MPD og DFSP. Det er ingen erfaring hos barn eller ungdom med HES/KEL.

Sikkerhet og effekt av imatinib hos barn under 18 år med MDS/MPD, DFSP og HES/KEL har ikke blitt fastslått i kliniske studier. For tiden tilgjengelige publiserte data er oppsummert i pkt 5.1, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

*Nedsatt leverfunksjon:* Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren. Pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon bør få den minste anbefalte dosen på 400 mg daglig. Dosen kan reduseres dersom den ikke tolereres (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Klassifisering av nedsatt leverfunksjon:

Nedsatt leverfunksjon	Leverfunksjonstest
Mild	Total bilirubin: $\leq 1,5$ ULN ASAT: $>ULN$ (kan være normal eller $<ULN$ dersom total bilirubin er $>ULN$ )
Moderat	Total bilirubin: $>1,5-3,0$ ULN ASAT: normal eller unormal
Alvorlig	Total bilirubin: $>3-10$ ULN ASAT: normal eller unormal

ULN = øvre normalverdi ("upper limit of normal") for institusjonen

ASAT = aspartataminotransferase

*Nedsatt nyrefunksjon:* Pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller som dialyseres bør gis den laveste anbefalte dosen på 400 mg daglig som startdose. Forsiktighet anbefales imidlertid hos disse pasientene. Dosen kan reduseres dersom den ikke tolereres. Hvis den tolereres, kan dosen økes ved manglende effekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Eldre:* Farmakokinetikken til imatinib er ikke spesielt undersøkt hos eldre. Ingen signifikante aldersrelaterte farmakokinetiske forskjeller ble observert hos pasienter i kliniske studier, hvor mer enn 20 % av de inkluderte pasientene var 65 år eller eldre. Ingen dosespesifikke anbefalinger er nødvendig hos eldre.

### Administrasjonsmåte

Den forskrevne dosen skal gis oralt sammen med et måltid og et stort glass vann for å redusere risikoen for gastrointestinale irritasjoner. Doser på 400 mg og 600 mg bør gis én gang daglig, mens en daglig dose på 800 mg bør gis som 400 mg to ganger daglig, morgen og kveld. For pasienter som ikke er i stand til å svelge kapslene, kan innholdet i kapselen løses opp i et glass vann eller eplejuice.

For pasienter som ikke kan svelge de filmdrasjerte tablettene kan tablettene løses opp i et glass vann eller eplejuice.

## 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Legemiddelinteraksjoner kan oppstå når imatinib tas sammen med andre legemidler. Forsiktighet bør utvises når imatinib tas sammen med proteasehemmere, azol-antimykotika, enkelte makrolider (se pkt. 4.5), CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin) eller warfarin og andre kumarinderivater (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av imatinib og legemidler som inducerer CYP3A4 (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller *Hypericum perforatum*, også kjent som Johannesurt) kan redusere eksponeringen for imatinib signifikant, noe som gir en potensiell økt risiko for at behandlingen mislykkes. Samtidig bruk av imatinib og legemidler som sterkt inducerer CYP3A4 bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

##### Hypotyreose

Det er rapportert om kliniske tilfeller av hypotyreose hos tyreoidektomerte pasienter som står på levotyrosin substitusjonsterapi i forbindelse med behandling med imatinib (se pkt. 4.5). Tyreoidstimulerende hormon (TSH)-nivå bør monitoreres nøye hos slike pasienter.

##### Hepatotoksitet

Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren, og kun 13 % utskilles via nyrene. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (mild, moderat eller alvorlig) bør perifere bløttellinger og leverenzymmer monitoreres nøye (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Det er viktig å være klar over at GIST-pasienter kan ha levermetastaser som kan føre til nedsatt leverfunksjon. Tilfeller av leverskade, inkludert leversvikt og levernekrose har blitt observert med imatinib. Når imatinib kombineres med høye doser kjemoterapi har det blitt oppdaget en økning i alvorlige leverreaksjoner. Leverfunksjon bør monitoreres nøye i tilfeller der imatinib kombineres med kjemoterapibehandlinger som også er assosiert med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

##### Hepatitt B-reakivering

Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død. Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med imatinib. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med imatinib til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

##### Væskeretensjon

Forekomst av alvorlig væskeretensjon (pleural effusjon, ødem, lungeødem, ascites, overfladisk ødem) er rapportert hos ca. 2,5 % av nylig KML-diagnostiserte pasienter som behandles med imatinib. Det anbefales derfor sterkt at pasientene veies regelmessig. En uventet rask vektøkning bør undersøkes nøye, og om nødvendig bør hensiktsmessig støttende omsorg og terapeutiske forholdsregler igangsettes. I kliniske studier var det en økt insidens av slike hendelser hos eldre og hos pasienter med tidligere forekomst av hjertesykdommer. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med kardial dysfunksjon.

##### Pasienter med hjertesykdom

Pasienter med hjertesykdom, risikofaktorer for utvikling av hjertesvikt eller nyresvikt i anamnesen bør monitoreres nøye. Enhver pasient som har tegn eller symptomer som tyder på hjerte- eller nyresvikt skal evalueres og behandles.

Hos pasienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med skjult infiltrasjon av HES-celler i myokardet, har isolerte tilfeller av kardiogent sjokk/venstre ventrikkelsvikt vært assosiert med HES-celledegranulering ved initieringen av imatinibbehandling. Tilstanden ble rapportert å være reversibel ved administrering av systemiske steroider, sirkulasjonsstøttende tiltak og ved å avbryte imatinibbehandlingen midlertidig. Siden kardiale bivirkninger er rapportert som mindre vanlig ved bruk av imatinib, bør nytte/risiko ved behandling med imatinib vurderes nøye før behandlingsstart hos pasienter med HES/KEL.

Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer med PDGFR gen-rearrangering kan være assosiert med høye eosinofilnivåer. Vurdering utført av kardiolog, gjennomføring av ekkokardiogram og serumtroponinmålinger bør derfor vurderes før imatinib gis til pasienter med HES/KEL, og til pasienter med MDS/MPD assosiert med høye eosinofilnivåer. Hvis noen av disse er unormale, følg opp med en kardiolog og det bør vurderes profylaktisk bruk av systemiske steroider (1–2 mg/kg) sammen med imatinib i én eller to uker ved behandlingsstart.

#### Gastrointestinal blødning

I en studie hos pasienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST ble både gastrointestinale og intratumorale blødninger rapportert (se pkt. 4.8). Basert på tilgjengelige data, er ingen predisponerende faktorer (f.eks. tumorstørrelse, lokalisering av tumor, koagulasjonsforstyrrelser) blitt identifisert som tilsier at GIST-pasienter har en høyere risiko for noen av blødningsformene. Da økt vaskularisering og blødningstendens er en del av sykdomsbildet og det kliniske forløpet av GIST, bør standard praksis og prosedyrer for monitorering og behandling av blødning følges for alle pasienter.

I tillegg har vaskulær ektasi i antrum (GAVE), som er en sjelden årsak til gastrointestinal blødning, blitt rapportert etter markedsføring hos pasienter med KML, ALL og andre sykdommer (se pkt. 4.8). Behandlingen med imatinib kan vurderes å avbrytes dersom det er nødvendig.

#### Tumorlysesyndrom

På grunn av den mulige forekomsten av tumorlysesyndrom (TLS) er korreksjon av klinisk signifikant dehydrering og behandling av høye urinsyrenivåer anbefalt før initiering av imatinib (se pkt. 4.8).

#### Laboratorieprøver

Det må utføres regelmessige fullstendige blodtelling under behandlingen med imatinib. Behandling av KML pasienter med imatinib har vært assosiert med nøytropeni eller trombocytopeni. Forekomsten av disse cytopeniene er imidlertid sannsynligvis relatert til sykdommens stadium og opptrer oftere hos pasienter med KML i akselerert fase eller blastkrise sammenlignet med pasienter med KML i kronisk fase. Behandlingen med imatinib kan avbrytes eller dosen kan reduseres, som anbefalt i pkt. 4.2.

Leverfunksjonen (transaminaser, bilirubin, alkaliske fosfataser) bør kontrolleres regelmessig hos pasienter som behandles med imatinib.

Plasmaeksposering av imatinib synes å være høyere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Dette skyldes trolig et forhøyet plasmanivå av alfa-surt-glykoprotein (AGP), et imatinib-bindende protein, hos disse pasientene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør gis den laveste startdosen. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør behandles med forsiktighet. Dosen kan reduseres dersom den ikke tolereres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Langtidsbehandling med imatinib kan være forbundet med en klinisk signifikant reduksjon av nyrefunksjon. Nyrefunksjonen skal derfor vurderes før oppstart av imatinibbehandling, og overvåkes nøye under behandlingen. Man skal være spesielt oppmerksom på de pasientene som har risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon. Dersom nedsatt nyrefunksjon er observert, bør hensiktsmessig oppfølging og behandling gis i henhold til standard behandlingsretningslinjer.

#### Pediatrik populasjon

Det har vært rapportert tilfeller av veksthemming hos barn og prepubertale som bruker imatinib. I en observasjonsstudie hos den pediatrike KML-populasjonen ble det rapportert en statistisk signifikant reduksjon (men med usikker klinisk relevans) i standardavviksscore for median høyde etter 12 og



24 måneders behandling i to små subgrupper uavhengig av pubertal status og alder. Det anbefales en nøye monitorering av veksten til pediatriske pasienter under behandling med imatinib (se pkt. 4.8).

#### Laktose

Imatinib medac inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, Lapp-laktasemangel eller glukose-/galaktosemalabsorpsjon må ikke ta dette legemidlet.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### Virkestoffer som kan øke plasmakonsentrasjonen av imatinib

Legemidler som hemmer aktiviteten av cytokrom P450 isoenzym CYP3A4 (f.eks. proteasehemmere slik som indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol-antimykotika inkludert ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; visse typer makrolider slik som erytromycin, klaritromycin og telitromycin), kan nedsette metabolismen og øke konsentrasjonen av imatinib. Det var en signifikant økt eksponering for imatinib (gjennomsnittlig  $C_{maks}$  og AUC av imatinib økte med henholdsvis 26 % og 40 %) hos friske personer når det ble gitt sammen med en enkel dose ketokonazol (en CYP3A4-inhibitor). Forsiktighet bør utvises når imatinib gis sammen med hemmere i CYP3A4-familien.

#### Virkestoffer som kan redusere plasmakonsentrasjonen av imatinib

Legemidler som induserer CYP3A4-aktiviteten (f.eks. deksametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eller *Hypericum perforatum*, også kjent som Johannesurt), kan redusere eksponeringen for imatinib signifikant, og potensielt øke risikoen for at behandlingen mislykkes. Forbehandling med gjentatte doser rifampicin 600 mg etterfulgt av en enkelt imatinibdose på 400 mg ga en nedgang i  $C_{maks}$  og AUC<sub>(0-∞)</sub> på minst 54 % og 74 % av de respektive verdiene uten rifampicinbehandling. Liknende resultater er observert hos pasienter med maligne gliomer som er blitt behandlet med imatinib samtidig som de fikk enzyminduserende antiepileptiske legemidler som karbamazepin, okskarbazepin og fenytoin. Plasma AUC for imatinib ble redusert med 73 % sammenlignet med pasienter som ikke ble behandlet med enzyminduserende antiepileptiske legemidler. Samtidig bruk av rifampicin eller andre legemidler som forårsaker sterk CYP3A4 induksjon og imatinib bør unngås.

#### Virkestoffer som kan få endret sine plasmakonsentrasjoner av imatinib

Imatinib øker gjennomsnittlig  $C_{maks}$  og AUC av simvastatin (CYP3A4-substrat) henholdsvis 2 og 3,5 ganger. Dette tyder på at CYP3A4 hemmes av imatinib. Forsiktighet anbefales derfor når imatinib gis sammen med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxsel og kinidin). Imatinib kan øke plasmakonsentrasjonene av andre legemidler som metaboliseres av CYP3A4 (f.eks. triazol-benzodiazepiner, dihydropyridin-kalsiumantagonister, visse HMG-CoA reduktase-hemmere, dvs. Statiner, osv.).

På grunn av kjent økt risiko for blødning i sammenheng med bruk av imatinib (f.eks. blødning), bør pasienter som behandles med imatinib og trenger antikoagulasjonsbehandling få lav-molekylærvekt eller standard heparin istedenfor kumarinderivater slik som warfarin.

Imatinib hemmer aktiviteten av cytokrom P450 isoenzym CYP2D6 *in vitro* ved konsentrasjoner lik de som påvirker CYP3A4-aktiviteten. Imatinib 400 mg to ganger daglig hadde en hemmende effekt på CYP2D6-mediert metabolisme av metoprolol slik at  $C_{maks}$  og AUC for metoprolol økte med ca. 23 % (90 %KI [1,16–1,30]). Dosejustering synes ikke å være nødvendig når imatinib brukes samtidig med CYP2D6-substrater. Forsiktighet anbefales allikevel når det gjelder CYP2D6-substrater med smalt terapeutisk vindu slik som metoprolol. Klinisk monitorering bør vurderes når imatinib gis til pasienter som behandles med metoprolol.

Imatinib hemmer O-glukuronidering av paracetamol *in vitro* med  $K_i$ -verdi på 58,5 mikromol/l. Denne hemmingen er ikke observert *in vivo* etter administrering av imatinib 400 mg og paracetamol 1000 mg. Høyere doser av imatinib og paracetamol er ikke studert. Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig

bruk av høye doser imatinib og paracetamol.

Hos tyreoidektomerte pasienter som behandles med levotyrosin, kan plasmaeksponeringen av levotyrosin reduseres når imatinib gis samtidig (se pkt. 4.4). Mekanismen bak den observerte interaksjonen er imidlertid foreløpig ikke kjent. Det anbefales å utvise forsiktighet hos tyreoidektomerte pasienter som får levotyrosin og imatinib.

Det finnes klinisk erfaring med samtidig administrasjon av imatinib og kjemoterapi hos pasienter med Ph+ ALL (se pkt. 5.1), men legemiddelinteraksjonene mellom imatinib og kjemoterapeutiske midler er ikke grundig karakterisert. Bivirkninger av imatinib, f.eks. hepatotoksisitet, myelosuppresjon og andre, kan øke, og det er rapportert at samtidig bruk av L-asparaginase kan assosieres med økt hepatotoksisitet (se pkt. 4.8). Bruk av imatinib sammen med andre kjemoterapeutiske midler krever derfor spesiell forsiktighet.

#### Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må anmodes om å bruke effektiv prevensjon under behandlingen.

#### Graviditet

Det foreligger begrensede data på bruk av imatinib hos gravide kvinner. Det er etter markedsføring rapportert om spontanaborter og spedbarn med medfødte misdannelser fra kvinner som har tatt Imatinib medac. Dyrestudier har imidlertid vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3), og risikoen for fosteret er ukjent. Imatinib skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke strengt nødvendig. Dersom legemidlet brukes under graviditet, må pasienten informeres om potensiell risiko for fosteret.

#### Amming

Det er begrenset informasjon vedrørende utskillelse av imatinib i human melk. Studier med to ammende kvinner viste at både imatinib og dens aktive metabolitt kan utskilles i melk hos mennesker. Melk/plasma-forhold studert hos en enkelt pasient, ble bestemt til 0,5 for imatinib og 0,9 for metabolitten, noe som tyder på høyere utskillelse av metabolitten i melk. Tatt i betraktning den totale konsentrasjonen av imatinib og metabolitten og maksimalt daglig inntak av melk hos spedbarn, er den totale eksponeringen ventet å være lav (~10 % av terapeutisk dose). Siden effekten av eksponering overfor lavdosert imatinib hos spedbarn er ukjent, bør ikke kvinner som tar imatinib amme.

#### Fertilitet

I ikke-kliniske studier var fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket (se pkt. 5.3). Det er ikke utført studier på pasienter som bruker imatinib for å undersøke dens effekt på fertilitet og spermatogenese. Pasienter som er bekymret for fertiliteten under imatinibbehandling bør rådføre seg med legen sin.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Pasientene bør gjøres oppmerksomme på at de kan få bivirkninger som svimmelhet, tåkesyn eller søvnighet under behandlingen med imatinib. Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Pasienter med maligniteter i fremskredne stadier kan ha en rekke ulike medisinske tilstander som gjør det vanskelig å vurdere årsaken til bivirkningene på grunn av de mangfoldige symptomene som er relatert til den underliggende sykdommen, dens progresjon og samtidig bruk av en rekke legemidler.

I kliniske studier med KML ble studielegemidlet seponert grunnet behandlingsrelaterte bivirkninger hos 2,4 % av de nydiagnostiserte pasientene, 4 % av pasientene i sen kronisk fase etter mislykket interferonbehandling, hos 4 % av pasientene i akselerert fase etter mislykket interferonbehandling og hos 5 % av pasientene med blastkrise etter mislykket interferonbehandling. Ved GIST ble studielegemidlet seponert på grunn av imatinibrelaterte bivirkninger hos 4 % av pasientene. Bivirkningene var de samme for alle indikasjoner, med to unntak. Flere tilfeller av myelosuppresjon ble sett hos pasienter med KML enn hos pasienter med GIST, noe som sannsynligvis skyldes den underliggende sykdommen. I studien hos pasienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST opplevde 7 (5 %) pasienter CTC grad 3/4 gastrointestinale blødninger (3 pasienter), intratumorale blødninger (3 pasienter) eller begge deler (1 pasient). Tumorer lokalisert gastrointestinalt kan ha vært årsaken til de gastrointestinale blødningene (se pkt. 4.4). Gastrointestinale og tumorale blødninger kan være alvorlige og noen ganger fatale. De vanligst rapporterte ( $\geq 10$  %) behandlingsrelaterte bivirkningene var mild kvalme, brekninger, diaré, abdominal smerte, tretthet, myalgi, muskelkramper og utslett. Overflatiske ødemer var et vanlig funn i alle studiene og var først og fremst beskrevet som periorbitale ødemer eller ødemer i underekstremitetene. Disse ødemene var imidlertid sjelden alvorlige og kan behandles med diuretika, annen støttende behandling eller ved å redusere imatinibdosen.

Forbigående levertoksisitet i form av forhøyet transaminase og hyperbilirubinemi ble observert hos Ph+ ALL-pasienter når imatinib ble kombinert med høye doser kjemoterapi. Tatt i betraktning en begrenset sikkerhetsdatabase var bivirkninger rapportert hos barn i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter med Ph+ ALL. Selv om sikkerhetsdatabasen for barn med Ph+ ALL er svært begrenset, har ingen nye sikkerhetsfunn blitt identifisert.

Diverse bivirkninger som pleural effusjon, ascites, lungeødem og rask vektøkning med eller uten overflatiske ødemer, kan gis fellesbetegnelsen "væskeretensjon". Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres ved å avbryte behandlingen med imatinib midlertidig og med diuretika og andre hensiktsmessig støttende tiltak. Noen av disse bivirkningene kan imidlertid være alvorlige eller livstruende, og flere pasienter med blastkrise døde med en kompleks klinisk historie av pleural effusjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt.

Det ble ikke gjort noen spesielle funn vedrørende sikkerhet i kliniske studier med barn.

#### Tabell med bivirkninger

Bivirkninger rapportert i mer enn ett isolert tilfelle er angitt under. Bivirkningene er angitt etter organklasse og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter frekvens, med den hyppigste først.

Bivirkninger med frekvenser er oppgitt i Tabell 1.

#### **Tabell 1. Oppsummering av bivirkninger i tabellform**

<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
<i>Mindre vanlige:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitt, pneumoni <sup>1</sup> , sinusitt, cellulitt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, urinveisinfeksjon, gastroenteritt, sepsis
<i>Sjeldne:</i>	Soppinfeksjon
<i>Ikke kjent:</i>	Hepatitt B-reakivering*
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>	
<i>Sjeldne:</i>	Tumorlysesyndrom
<i>Ikke kjent:</i>	Tumorblødning/tumornekrose*
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>	
<i>Ikke kjent:</i>	Anafylaktisk sjokk*
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	

<i>Svært vanlige:</i>	Nøytropeni, trombocytopeni, anemi
<i>Vanlige:</i>	Pancytopeni, febril nøytropeni
<i>Mindre vanlige:</i>	Trombocytemi, lymfopeni, beinmargsdepresjon, eosinofili, lymfadenopati
<i>Sjeldne:</i>	Hemolytisk anemi
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
<i>Vanlige:</i>	Anoreksi
<i>Mindre vanlige:</i>	Hypokalemi, økt appetitt, hypofosfatemi, nedsatt appetitt, dehydrering, urinsyregikt, hyperurikemi, hyperkalsemi, hyperglykemi, hyponatremi
<i>Sjeldne:</i>	Hyperkalemi, hypomagnesemi
<b>Psykiatriske lidelser</b>	
<i>Vanlige:</i>	Insomni
<i>Mindre vanlige:</i>	Depresjon, nedsatt libido, angst
<i>Sjeldne:</i>	Forvirring
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Hodepine <sup>2</sup>
<i>Vanlige:</i>	Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser, hypoestesi
<i>Mindre vanlige:</i>	Migrene, somnolens, synkope, perifer nevropati, hukommessvikt, isjias, restless leg syndrom, tremor, hjerneblødning
<i>Sjeldne:</i>	Økt intrakranielt trykk, kramper, optikusnevitt
<i>Ikke kjent:</i>	Cerebralt ødem*
<b>Øyesykdommer</b>	
<i>Vanlige:</i>	Ødem i øyelokk, økt tåresekresjon, konjunktival blødning, konjunktivitt, tørre øyne, uklart syn
<i>Mindre vanlige:</i>	Øyeirritasjon, smerte i øye, orbitalt ødem, skleral blødning, retinal blødning, blefaritt, makulaødem
<i>Sjeldne:</i>	Katarakt, glaukom, papilloedem
<i>Ikke kjent:</i>	Vitreusblødning*
<b>Sykdommer i øre og labyrint</b>	
<i>Mindre vanlige:</i>	Vertigo, tinnitus, tap av hørsel
<b>Hjertesykdommer</b>	
<i>Mindre vanlige:</i>	Palpitasjoner, takykardi, kongestiv hjertesvikt <sup>3</sup> , lungeødem
<i>Sjeldne:</i>	Arytmi, atriell fibrillasjon, hjertestans, hjerteinfarkt, angina pectoris, perikardial effusjon
<i>Ikke kjent:</i>	Perikarditt*, hjertetamponade*
<b>Karsykdommer<sup>4</sup></b>	
<i>Vanlige:</i>	Rødme, blødning
<i>Mindre vanlige:</i>	Hypertensjon, hematom, subduralt hematom, perifer kuldefornemmelse, hypotensjon, Raynauds fenomen
<i>Ikke kjent:</i>	Trombose/emboli*
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
<i>Vanlige:</i>	Dyspné, epistakse, hoste
<i>Mindre vanlige:</i>	Pleuraeffusjon <sup>5</sup> , faryngolaryngal smerte, faryngitt
<i>Sjeldne:</i>	Plevrittisk smerte, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, pulmonal blødning
<i>Ikke kjent:</i>	Akutt respirasjonssvikt <sup>11*</sup> , interstitiell lungesykdom*
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Kvalme, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominal smerte <sup>6</sup>
<i>Vanlige:</i>	Flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks, obstipasjon, munntørhet, gastritt
<i>Mindre vanlige:</i>	Stomatitt, sår i munnen, gastrointestinal blødning <sup>7</sup> , raping, melena, øsofagitt, ascites, magesår, hematemese, keilitt, dysfagi, pankreatitt
<i>Sjeldne:</i>	Kolitt, ileus, inflammatorisk tarmsykdom
<i>Ikke kjent:</i>	Ileus/intestinal obstruksjon*, gastrointestinal perforasjon*,

	divertikulitt*, vaskulær ektasi i antrum (GAVE)*
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
<i>Vanlige:</i>	Økte leverenzzymer
<i>Mindre vanlige:</i>	Hyperbilirubinemi, hepatitt, gulsott
<i>Sjeldne:</i>	Leversvikt <sup>8</sup> , levernekrose
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Periorbitalt ødem, dermatitt/eksem/utslett
<i>Vanlige:</i>	Kløe, ødem i ansiktet, tørr hud, erytem, alopeci, nattlig svette, fotosensitivetsreaksjoner
<i>Mindre vanlige:</i>	Utslett med pustel, kontusjon, økt svetting, urticaria, ekkymose, økt tendens til blåmerker, hypotrikose, hypopigmentering i hud, eksfoliativ dermatitt, onycholysis, follikulitt, petekkier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering i hud, bulløs erupsjon
<i>Sjeldne:</i>	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom), misfarging av negler, angioødem, vesikulært utslett, erythema multiforme, leukocytoklastisk vaskulitt, Stevens-Johnsons syndrom, akutt generalisert eksantematisk pustulose (AGEP)
<i>Ikke kjent:</i>	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Muskelspasmer og kramper, smerter i muskel-skjelett inkludert myalgi <sup>9</sup> , artralgi, skjelettsmerter <sup>10</sup>
<i>Vanlige:</i>	Hovne ledd
<i>Mindre vanlige:</i>	Ledd- og muskelstivhet
<i>Sjeldne:</i>	Muskelsvakhet, artritt, rhabdomyolyse/myopati
<i>Ikke kjent:</i>	Avaskulær nekrose/nekrose i hofte*, veksthemming hos barn*
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>	
<i>Mindre vanlige:</i>	Nyresmerter, hematuri, akutt nyresvikt, økt vannlatingsfrekvens
<i>Ikke kjent:</i>	Kronisk nyresvikt
<b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b>	
<i>Mindre vanlige:</i>	Gynekomasti, erektil dysfunksjon, menoragi, uregelmessig menstruasjon, seksuell dysfunksjon, smerter i brystvortene, forstørrede bryster, ødem i scrotum
<i>Sjeldne:</i>	Blødende corpus luteum/blødende ovariecyste
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Væskeretensjon og ødem, tretthet
<i>Vanlige:</i>	Svakhet, pyreksi, anasarca, frysninger, stivhet
<i>Mindre vanlige:</i>	Brystsmerte, utilpasshet
<b>Undersøkelser</b>	
<i>Svært vanlige:</i>	Vektøkning
<i>Vanlige:</i>	Vektreduksjon
<i>Mindre vanlige:</i>	Økt kreatinin i blod, økt kreatinfosfokinase i blod, økt laktatdehydrogenase i blod, økt alkalisk fosfatase i blod
<i>Sjeldne:</i>	Økt amylase i blod

\* Disse reaksjonene er hovedsakelig rapportert etter markedsføring av imatinib. Dette inkluderer spontane kasusrapporter samt alvorlige bivirkninger fra pågående studier, utvidede tilgangsprogrammer, studier av klinisk farmakologi og undersøkende studier for indikasjoner som ikke er godkjent. Ettersom disse reaksjonene er rapportert hos en populasjon av ukjent størrelse, er det ikke alltid mulig å lage et sikkert estimat av frekvens eller fastslå en årsakssammenheng med eksponeringen av imatinib.

1. Pneumoni er rapportert hyppigst hos pasienter med transformert KML og hos pasienter med GIST. Transformert KML er sykdomsstadiet etter progresjon fra kronisk fase til akselerert fase (AP) eller blastkrise (BC).
2. Hodepine var mest vanlig hos pasienter med GIST.
3. På grunnlag av pasientår er kardiale hendelser, inkludert kongestiv hjertesvikt, observert hyppigere hos pasienter med transformert KML enn hos pasienter med kronisk KML.
4. Rødming er mest vanlig hos pasienter med GIST og blødning (hematom, blødning) er mest vanlig hos pasienter med GIST og pasienter med transformert KML (KML-AF og KML-BK).
5. Pleuraeffusjon er rapportert hyppigere hos pasienter med GIST og hos pasienter med transformert KML (KML-AF og KML-BK) enn hos pasienter med kronisk KML.
- 6.+7. Abdominal smerte og gastrointestinal blødning er observert hyppigere hos pasienter med GIST.
8. Enkelte fatale tilfeller av leversvikt og levernekrose er rapportert.
9. Smerter i muskel-skjelett under behandling med imatinib eller etter avsluttet behandling er observert etter markedsføring.
10. Smerter i muskel-skjelett og relaterte hendelser er observert hyppigere hos pasienter med KML enn hos pasienter med GIST.
11. Fatale tilfeller er rapportert hos pasienter med avansert sykdom, alvorlige infeksjoner, alvorlig nøytropeni og andre samtidige, alvorlige tilstander.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger:

Hepatitt B-reakivering er rapportert i forbindelse med behandling med BCR-ABL TKIs. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død. (se pkt. 4.4).

### Unormale laboratorieprøver:

#### *Hematologi*

Cytopenier ved KML, spesielt nøytropeni og trombocytopeni har vært et ensartet funn i alle studier, og det ser ut til at forekomsten øker ved høye doser  $\geq 750$  mg (fase I studie). Forekomsten av cytopeni var imidlertid også klart avhengig av sykdommens stadium, frekvensen av grad 3 eller 4 nøytropenier (ANC  $<1,0 \times 10^9/l$ ) og trombocytopenier (trombocytter  $<50 \times 10^9/l$ ) som var mellom 4 og 6 ganger høyere ved blastkrise og akselerert fase (59–64 % og 44–63 % ved henholdsvis nøytropeni og trombocytopeni) sammenlignet med KML i kronisk fase hos nylig diagnostiserte pasienter (16,7 % nøytropeni og 8,9 % trombocytopeni). Ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase ble grad 4 nøytropeni (ANC  $<0,5 \times 10^9/l$ ) og trombocytopeni (trombocytter  $<10 \times 10^9/l$ ) observert hos henholdsvis 3,6 % og  $<1$  % av pasientene. Median varighet av nøytropeni- og trombocytopeniepisodene varierende vanligvis fra henholdsvis 2 til 3 uker og 3 til 4 uker. Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres med enten en dosereduksjon eller et opphold i behandlingen med imatinib, men kan i sjeldne tilfeller føre til permanent seponering av behandlingen. De vanligste toksiske effektene hos barn med KML var grad 3 eller grad 4 cytopenier som omfattet nøytropeni, trombocytopeni og anemi. Slike hendelser forekommer vanligvis i løpet av de første behandlingsmånedene.

I studien med pasienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST ble grad 3 og grad 4 anemi rapportert hos henholdsvis 5,4 % og 0,7 % av pasientene. Dette kan ha vært relatert til gastrointestinale eller intratumorale blødninger, i det minste hos noen av disse pasientene. Grad 3 og grad 4 nøytropeni ble sett hos henholdsvis 7,5 % og 2,7 % av pasientene, og grad 3 trombocytopeni hos 0,7 % av pasientene. Ingen pasienter utviklet grad 4 trombocytopeni. Reduksjon i antall leukocytter (WBC) og nøytrofile granulocytter forekom hovedsakelig i løpet av de 6 første ukene av behandlingen, deretter var verdiene relativt stabile.

#### *Biokjemi*

Hos pasienter med KML ble det sett en alvorlig økning i transaminaser ( $<5$  %) eller bilirubin ( $<1$  %). Dette kunne vanligvis håndteres med en dosereduksjon eller et opphold i behandlingen (median varighet av disse episodene var ca. én uke). Mindre enn 1 % av pasientene med KML måtte seponere behandlingen permanent på grunn av unormale leverprøver. Hos pasienter med GIST (studie B2222) ble det observert en økning i grad 3 og grad 4 ALAT (alaninaminotransferase) på 6,8 %, og i grad 3 og grad 4 ASAT (aspartataminotransferase) på 4,8 %. Økningen i bilirubin var under 3 %.

Det har vært tilfeller av cytolytisk og kolestatisk hepatitt og leversvikt; enkelte med dødelig utgang, inkludert en pasient på høy dose paracetamol.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

### 4.9 Overdosering

Det er begrenset erfaring med høyere doser enn anbefalt terapeutisk dose. Isolerte tilfeller av overdosering med imatinib har blitt rapportert som spontanrapporter og i litteraturen. Ved en overdosering skal pasienten observeres og gis egnet symptomatisk behandling. Generelt var rapportert utfall av disse hendelsene "bedret" eller "restituert". Hendelser som har blitt rapportert ved ulike doseintervaller, er følgende:

#### *Voksen populasjon*

1200 mg til 1600 mg (varighet varierte mellom 1 og 10 dager): Kvalme, oppkast, diaré, utslett, erytem, ødem, hevelse, tretthet, muskelspasmer, trombocytopeni, pancytopeni, abdominal smerte, hodepine, nedsatt appetitt.

1800 mg til 3200 mg (opptil 3200 mg daglig i 6 dager): Svakhet, myalgi, økt kreatininfosfokinase, økt bilirubin, gastrointestinal smerte.

6400 mg (enkeltdose): I litteraturen er det rapportert ett tilfelle med en pasient som opplevde kvalme, oppkast, abdominal smerte, pyreksi, hevelse i ansiktet, redusert antall nøytrofiler, økning i transaminaser.

8 g til 10 g (enkeltdose): Oppkast og gastrointestinal smerte er rapportert.

#### *Pediatrik populasjon*

En 3 år gammel gutt eksponert for en enkeltdose på 400 mg opplevde oppkast, diaré og anoreksi, og en annen 3 år gammel gutt eksponert for en enkeltdose på 980 mg, opplevde redusert antall hvite blodceller og diaré.

Ved overdosering bør pasienten overvåkes og få egnet støttebehandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Proteinkinaseinhibitor, ATC-kode: L01XE01.

#### Virkningsmekanisme

Imatinib er en lavmolekylær proteinkinaseinhibitor som er en potent hemmer av aktiviteten til Bcr-Abl tyrosinkinase (TK), samt flere TK-reseptorer: Kit, reseptoren for stamcellefaktor (SCF) kodet for av c-Kit proto-onkogen, discoidindomenerreseptorene (DDR1 og DDR2), kolonistimulerende faktor-reseptoren (CSF-1R) og platederivert vekstfaktor-reseptorene alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib kan også hemme effekter på cellenivå som er aktivert av disse reseptorkinasene.

#### Farmakodynamiske effekter

Imatinib er en proteinkinaseinhibitor som hemmer Bcr-Abl tyrosinkinase ved *in vitro*, cellulære og *in vivo* nivåer. Legemidlet hemmer proliferasjonen selektivt og induserer apoptose i Bcr-Abl positive cellelinjer så vel som i ferske leukemiceller fra pasienter med Philadelphia-kromosom positiv KML og ALL.

*In vivo* viser legemidlet anti-tumor aktivitet som eneste middel i dyremodeller med Bcr-Abl positive

tumorceller.

Imatinib er også en inhibitor av tyrosinkinasereseptor på blodplatederivert vekstfaktor (PDGF), PDGF-R og stamcellefaktor (SCF), c-Kit, og hemmer PDGF- og SCF-medierte cellulære hendelser. Konstitutiv aktivering av PDGF-reseptoren eller Abl protein-tyrosinkinaser, som en følge av fusjon til ulike partnerproteiner eller konstitutiv produksjon av PDGF, har vært implisert i patogenesen av MDS/MPD, HES/KEL og DFSP. Imatinib hemmer signalisering og proliferasjon av celler som styres av feilregulert PDGFR og Abl-kinaseaktivitet.

#### Kliniske studier på kronisk myelogen leukemi

Effekten til imatinib er basert på generelle hematologiske og cytogenetiske responsrater og progresjonsfri overlevelse. Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn, som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer eller økt overlevelse.

En stor, internasjonal, åpen, ikke-kontrollert fase II studie ble utført hos pasienter med Philadelphia-kromosom positiv (Ph+) KML i blastkrisefasen av sykdommen. I den kliniske studien var 38 % av pasientene  $\geq 60$  år og 12 % av pasientene  $\geq 70$  år.

I tillegg er pediatriske pasienter behandlet i to fase I-studier og en fase II-studie.

*Myelogen blastkrise:* 260 pasienter med myelogen blastkrise ble inkludert. 95 (37 %) var tidligere behandlet med kjemoterapi på grunn av enten akselerert fase eller blastkrise ("tidligere behandlede pasienter"), mens 165 (63 %) ikke var behandlet tidligere ("ubehandlede pasienter"). De første 37 pasientene fikk initialdoser på 400 mg. Protokollen ble senere endret til å tillate høyere dosering, og de resterende 223 pasientene fikk en initialdose på 600 mg.

Den primære effektvariabelen var graden av hematologisk respons, rapportert som enten komplett hematologisk respons, ingen tegn på leukemi (dvs. fravær av blastceller i marg og blod, men uten en normalisering av perifere blodverdier som ved en komplett respons) eller retur til KML i kronisk fase. I denne studien oppnådde 31 % av pasientene en hematologisk respons (36 % hos tidligere ubehandlede pasienter og 22 % hos tidligere behandlede pasienter). Responsraten var også høyere hos pasientene som ble behandlet med 600 mg (33 %) sammenlignet med pasienter behandlet med 400 mg (16 %,  $p=0,0220$ ). Aktuelt estimat av median overlevelse hos tidligere ubehandlede og behandlede pasienter var henholdsvis 7,7 og 4,7 måneder.

**Tabell 2 Respons i KML studien hos voksne pasienter**

	Studie 0102 38-måneders data Myelogen blastkrise (n=260)
	% av pasienter (KI <sub>95</sub> %)
Hematologisk respons <sup>1</sup>	31 % (25,2–36,8)
Komplett hematologisk respons (CHR)	8 %
Ingen tegn på leukemi (NEL)	5 %
Retur til kronisk fase (RTC)	18 %
Major cytogenetisk respons <sup>2</sup>	15 % (11,2–20,4)
Komplett (Bekreftet <sup>3</sup> ) [95 % KI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiell	8 %
<sup>1</sup> <b>Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftes etter <math>\geq 4</math> uker):</b> CHR: I studie 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$ , ingen blastceller i blod, blastceller i BM $< 5$ % og ingen ekstramedullær sykdom] NEL: Samme kriterier som for CHR, men ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$	



RTC: <15 % blastceller i BM og PB, <30 % blastceller + promyelocytter i BM og PB, <20 % basofile i PB, ingen ekstramedullær sykdom annet enn i milt og lever.

BM = beinmarg, PB = perifert blod

### <sup>2</sup> **Kriterier for cytogenetisk respons**

En major respons omfatter både komplett og partiell respons: Komplett (0 % Ph+ metafaser), partiell (1–35 %).

<sup>3</sup> Komplett cytogenetisk respons bekreftet ved en ny cytogenetisk evaluering av beinmarg utført minst en måned etter den første beinmargsstudien.

*Lymfoid blastkrise:* Et begrenset antall pasienter ble inkludert i fase I studier (n=10). Graden av hematologisk respons var 70 % med en varighet på 2–3 måneder.

*Pediatrike pasienter:* Totalt 26 pediatrike pasienter under 18 år, med enten KML i kronisk fase (n=11) eller KML i blastkrise eller Ph+ akutt leukemi (n=15), ble inkludert i en doseeskalerende fase I studie. Dette var en gruppe pasienter som allerede hadde fått omfattende behandling, 46 % hadde gjennomgått beinmargstransplantasjon og 73 % var behandlet med flere typer kjemoterapi. Pasientene ble behandlet med imatinibdoser på 260 mg/m<sup>2</sup>/dag (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dag (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dag (n=7) og 570 mg/m<sup>2</sup>/dag (n=5). Av 9 pasienter med KML i kronisk fase og tilgjengelige cytogenetiske data oppnådde henholdsvis 4 (44 %) og 3 (33 %) fullstendig og partiell cytogenetisk respons; MCyR rate på 77 %.

Totalt 51 pediatrike pasienter med nylig diagnostisert og ubehandlet KML i kronisk fase ble inkludert i en åpen, multisenter, enarmet, fase II studie. Pasientene ble behandlet med imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/dag uten opphold dersom dosebegrensende toksisitet ikke forekom. Behandling med imatinib inducerer en rask respons hos nylig diagnostiserte pediatrike pasienter med KML med komplett hematologisk respons hos 78 % etter 8 ukers behandling. Den høye forekomsten av komplett hematologisk respons følges av utvikling av komplett cytogenetisk respons (CCyR) på 65 %, hvilket er sammenlignbart med resultater observert hos voksne. Partiell cytogenetisk respons (PCyR) ble videre observert hos 16 % av 81 % med major cytogenetisk respons. De fleste pasientene som oppnådde CCyR utviklet CCyR mellom måned 3 og måned 10 med median tid til respons basert på Kaplan-Meier-estimat på 5,6 måneder.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med imatinib i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med Philadelphia-kromosom (bcr-abl translokasjon) positiv kronisk myelogen leukemi (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

### Kliniske studier på Ph+ ALL

*Nylig diagnostisert Ph+ ALL:* I en kontrollert studie (ADE10) på imatinib versus induksjonskjemoterapi hos 55 nylig diagnostiserte pasienter i alderen 55 år og oppover, induserte imatinib, gitt som eneste behandling, en signifikant høyere komplett hematologisk responsrate sammenlignet med kjemoterapi (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Når imatinib ble gitt som behandling til pasienter som ikke responderte, eller responderte dårlig på kjemoterapi, førte det til at 9 av 11 pasienter (81,8 %) fikk en komplett hematologisk respons. Denne kliniske effekten var assosiert med en større reduksjon i bcr-abl-transkriptene etter 2 ukers behandling hos pasienter som fikk imatinib sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi (p=0,02). Alle pasientene fikk imatinib og konsoliderende kjemoterapi (se Tabell 3) etter induksjon, og nivåene av bcr-abl-transkriptene var identiske i de to gruppene etter 8 uker. Som forventet på grunnlag av studiens design, ble det ikke observert forskjeller i remisjonsvarighet, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse, selv om pasienter med komplett molekylær respons og vedvarende minimal residual sykdom hadde bedre utfall med hensyn på både remisjonsvarighet (p=0,01) og sykdomsfri overlevelse (p=0,02).

Resultatene som ble observert hos en populasjon med 211 nylig diagnostiserte Ph+ ALL-pasienter i fire ukontrollerte kliniske studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) stemmer overens med resultatene som er beskrevet over. Imatinib gitt sammen med induksjonskjemoterapi (se Tabell 3) ga en komplett hematologisk responsrate på 93 % (147 av 158 evaluerbare pasienter), og en major cytogenetisk responsrate på 90 % (19 av 21 evaluerbare pasienter). Komplett molekylær responsrate

var 48 % (49 av 102 evaluerbare pasienter). Sykdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS) var konstant over ett år og bedre enn historiske kontroller (DFS  $p < 0,001$ ; OS  $p < 0,0001$ ) i to studier (AJP01 og AUS01).

**Tabell 3 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib**

<b>Studie ADE10</b>	
Pre-fase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt, dag 1
Remisjonsinduksjon	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 time), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time) dag 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 22–25, 29–32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 timer), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time), dag 1–5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time), dag 1–5
<b>Studie AAU02</b>	
Induksjons-behandling ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1–3, 15–16; VCR 2 mg total dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–28; MTX 15 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22
Konsolidering ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> hver 12. time i.v. (3 timer), dag 1–4; Mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 3–5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1
<b>Studie ADE04</b>	
Pre-fase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 3–5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1
Induksjons-behandling I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 6–7, 13–14
Induksjons-behandling II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 time), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time), dag 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 26–46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–5; Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 timer), dag 1; Etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time) dag 4–5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 5
<b>Studie AJP01</b>	
Induksjons-behandling	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 timer), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 time), dag 1–3; Vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dag oral
Konsoliderings-behandling	Vekslede kjemoterapibehandling: høydose kjemoterapi med MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 timer), dag 1, og Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (hver 12. time), dag 2–3, i 4 sykluser
Vedlikehold	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> oral, dag 1–5
<b>Studie AUS01</b>	
Induksjons-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 1–3; Vinkristin 2 mg i.v., dag 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 timer), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1–4 og 11–14, vekslende med MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 timer), dag 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 timer, hver 12. time), dag 2–3 (totalt 8 behandlingsrunder)
Vedlikehold	VCR 2 mg i.v. hver måned i 13 måneder; Prednisolon 200 mg oral, 5 dager per måned i 13 måneder

Alle behandlingsregimer inkluderer administrasjon av steroider for CNS profylakse.

Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametason; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenøs

*Pediatrike pasienter:* I studie I2301 ble totalt 93 barn, ungdom og unge voksne pasienter (i alderen 1 til 22 år) med Ph+ ALL inkludert i en åpen, multisenter, kohort-sekvensiell, ikke-randomisert fase III studie. Disse ble behandlet med imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dag) i kombinasjon med intensiv kjemoterapi etter induksjonsbehandling. Imatinib ble gitt periodevis i kohorter 1–5, med økende varighet og tidligere start av imatinib fra kohort til kohort; kohort 1 fikk den laveste intensiteten og kohort 5 fikk den høyeste intensiteten av imatinib (lengst varighet i dager med kontinuerlig daglig imatinib-dosering i løpet av behandlingsrunden med kjemoterapi). Kontinuerlig daglig eksponering for imatinib tidlig i behandlingsforløpet i kombinasjon med kjemoterapi blant kohort 5-pasienter (n=50) bedret 4-årig hendelsesfri overlevelse («event-free survival» (EFS)) sammenlignet med historiske kontroller (n=120), som fikk standard kjemoterapi uten imatinib (henholdsvis 69,6 % vs. 31,6 %). Estimert 4-årig OS blant kohort 5-pasienter var 83,6 % sammenlignet med 44,8 % hos de historiske kontrollene. Totalt 20 av 50 (40 %) pasienter i kohort 5 fikk hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

**Tabell 4 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib i studie I2301**

Konsolideringsblokk 1 (3 uker)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1–5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1–5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dose q3t, x 8 doser/dag, IV): dag 1–5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 6-15 eller inntil ANC > 1500 post nadir IT Metotreksat (aldersjustert): KUN dag 1 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 8, 15
Konsolideringsblokk 2 (3 uker)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> over 24 timer, IV): dag 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ved time 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV eller PO q6t x 6 doser)iii: Dag 2 og 3 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dose q12t x 4, IV): dag 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 4-13 eller inntil ANC > 1500 post nadir
Re-induksjonsblokk 1 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dag bolus, IV): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dose q12t x 4 doser, IV): dag 3 og 4 PEG-ASP (2500 IE/m <sup>2</sup> , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 5-14 eller inntil ANC > 1500 post nadir Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 1–7 og 15–21
Intensiveringsblokk 1 (9 uker)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> over 24 timer, IV): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ved time 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV eller PO q6t x 6 doser)iii: Dag 2, 3, 16, og 17 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 27-36 eller inntil ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12t, IV): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m <sup>2</sup> , IM): dag 44
Re-induksjonsblokk 2 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dag bolus, IV): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dose q12t x 4 doser, iv): Dag 3 og 4 PEG-ASP (2500 IE/m <sup>2</sup> , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 5–4 eller inntil ANC >1500 post nadir Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 1–7 og 15–21
Intensiveringsblokk 2	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> over 24 timer, IV): dag 1 og 15

(9 uker)	Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ved time 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2, 3, 16, og 17 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 27-36 eller inntil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12t, IV): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m <sup>2</sup> , IM): dag 44
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 1–4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> over 24 timer, IV): dag 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ved time 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2 og 3 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , IV): dag 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag PO): dag 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 8-28 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /uke, PO): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): dag 29–33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): dag 29–33 MESNA IV dag 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 34–43
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 5	Kranial bestråling (kun blokk 5) 12 Gy i 8 fraksjoner for alle pasienter som er CNS1 og CNS2 ved diagnose 18 Gy i 10 fraksjoner for pasienter som er CNS3 ved diagnose VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 11–56 (Tilbakehold av 6-MP i løpet av de 6–10 dagene med kranial bestråling fra dag 1 av Syklus 5. Oppstart av 6-MP 1. dag etter kranial bestråling var avsluttet.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /uke, PO): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, IV): dag 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dag 1–56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /uke, PO): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocyt kolonistimulerende faktor, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, IV = intravenøs, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = peroral, IM = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-merkaptotansulfonatnatrium iii = eller inntil MTX-nivå er <0,1 µM, q6t = hver 6. time, Gy= Gray

Studie AIT07 var en multisenter, åpen, randomisert fase II/III studie som inkluderte 128 pasienter (1 til <18 år) behandlet med imatinib i kombinasjon med kjemoterapi. Sikkerhetsdata fra denne studien ser ut til å være tilsvarende imatinibs sikkerhetsprofil hos pasienter med Ph+ ALL.

*Tilbakevendende/refraktær Ph+ ALL:* Imatinib brukt som eneste behandling hos pasienter med tilbakevendende/refraktær Ph+ ALL ga en hematologisk responsrate på 30 % (9 % komplett) og en major cytogenetisk responsrate på 23 % hos 53 av 411 pasienter hvor responsen kunne evalueres. (Merk at 353 av de 411 pasientene ble behandlet i et ”extended access program” uten innsamling av primære responsdata). Median tid til progresjon hos den totale populasjonen på 411 pasienter med tilbakevendende/refraktær Ph+ ALL varierte fra 2,6 til 3,1 måneder, og median overlevelse hos de 401 evaluerbare pasientene varierte fra 4,9 til 9 måneder. En re-analyse hvor kun pasienter fra 55 år og eldre ble inkludert viste tilsvarende resultat.

#### Kliniske studier på MDS/MPD

Erfaring med imatinib ved denne indikasjonen er svært begrenset og er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Det foreligger ingen kontrollerte kliniske studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse. En åpen, multisenter, fase II klinisk studie (studie B2225) ble utført for å

undersøke imatinib hos ulike pasientpopulasjoner med livstruende sykdommer assosiert med Abl, Kit eller PDGFR protein tyrosinkinaser. Denne studien inkluderte sju pasienter med MDS/MPD som ble behandlet med imatinib 400 mg daglig. Tre pasienter oppnådde en komplett hematologisk respons (CHR) og en pasient oppnådde en partiell hematologisk respons (PHR). Ved tidspunktet for opprinnelig analyse utviklet tre, av de fire pasientene som hadde påvist PDGFR gen-rearrangering, hematologisk respons (to CHR og en PHR). Disse pasientenes alder varierte fra 20 til 72 år.

Et observasjonsregister (studie L2401) ble utført for å samle inn langtids sikkerhet- og effektdata hos pasienter som lider av myeloproliferative neoplasmer med PDGFR- $\beta$  rearrangering og som ble behandlet med Imatinib medac. De 23 pasientene som ble inkludert i dette registeret fikk en median daglig dose med Imatinib medac på 264 mg (100 til 400 mg) i en median varighet på 7,2 år (0,1 til 12,7 år). Siden dette er et observasjonsregister var hematologiske, cytogenetiske og molekylære data tilgjengelige for vurdering for henholdsvis 22, 9 og 17 av de 23 inkluderte pasientene. Ved bruk av en konservativ tilnærming hvor det antas at pasienter med manglende data er non-respondere, var CHR observert hos 20/23 (87 %) pasienter, CCyR hos 9/23 (39,1 %) pasienter og MR hos 11/23 (47,8 %) pasienter. Når responsraten kalkuleres ut i fra pasienter med minst en gyldig vurdering var responsraten for CHR, CCyR og MR henholdsvis 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) og 11/17 (64,7 %).

I tillegg ble det rapportert om 24 pasienter med MDS/MPD i 13 publikasjoner. 21 pasienter ble behandlet med imatinib 400 mg daglig, mens de andre tre pasientene fikk lavere doser. Hos 11 pasienter ble PDGFR gen-rearrangering oppdaget. Av disse oppnådde ni CHR og en PHR. Pasientenes alder varierte fra 2 til 79 år. I en nylig publikasjon forelå det oppdatert informasjon om at 6 av de 11 pasientene fortsatt var i cytogenetisk remisjon (32–38 måneder). Den samme publikasjonen rapporterte om langtids oppfølgingsdata fra 12 MDS/MPD pasienter med PDGFR gen-rearrangering (fem pasienter fra studie B2225). Disse pasientene fikk imatinib i median 47 måneder (24 dager–60 måneder). For seks av pasientene har oppfølgingen nå pågått i over 4 år. 11 pasienter oppnådde rask CHR; 10 hadde fullstendig fravær av cytogenetiske abnormaliteter og en reduksjon eller fullstendig fravær av fusjonstranskripter målt med RT-PCR. Hematologisk og cytogenetisk respons har vært opprettholdt for henholdsvis median 49 måneder (19–60) og 47 måneder (16–59). Total overlevelse er 65 måneder etter diagnose (25–234). Generelt sett forårsaker imatinib ingen forbedring hos pasienter uten den genetiske translokasjonen.

Det er ingen kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med MDS/MPD. Fem (5) pasienter med MDS/MPD assosiert med PDGFR gen-rearrangering ble rapportert i 4 publikasjoner. Alderen på disse pasientene varierte fra 3 måneder til 4 år, og imatinib ble gitt i en dose på 50 mg daglig eller i doser som varierte fra 92,5 til 340 mg/m<sup>2</sup> daglig. Alle pasientene oppnådde komplett hematologisk respons, cytogenetisk respons og/eller klinisk respons.

#### Kliniske studier på HES/KEL

En åpen, multisenter, fase II-klinisk studie (studie B2225) ble gjennomført med imatinib hos ulike pasientgrupper med livstruende sykdommer assosiert med Abl, Kit eller PDGFR protein tyrosinkinaser. I denne studien ble 14 pasienter med HES/KEL behandlet med 100 mg til 1000 mg imatinib daglig. Ytterligere 162 pasienter med HES/KEL, rapportert i 35 publiserte kasusrapporter og kasusrekker, fikk imatinib i doser på 75 mg til 800 mg daglig. Cytogenetiske abnormaliteter ble evaluert hos 117 av de totalt 176 pasientene. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusjonskinase ble identifisert hos 61 av disse 117 pasientene. I tillegg ble ytterligere 4 pasienter med HES funnet å være FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusjonskinase positive i tre andre publiserte rapporter. Alle de 65 pasientene som var FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusjonskinase positive oppnådde komplett hematologisk respons som varte i flere måneder (fra 1+ til 44+ måneder korrigert på rapporteringstidspunktet). Slik nylig rapportert i en publikasjon, oppnådde 21 av disse 65 pasientene komplett molekylær remisjon med median oppfølging på 28 måneder (13–67 måneder). Pasientenes alder varierte fra 25 til 72 år. I tillegg rapporterte utprøverne i sine kasusrapporter om forbedring av symptomer og andre abnormaliteter i organfunksjoner. Det ble rapportert om forbedringer i kardialt vev, nervevev og hud/underhudsvev, det respiratoriske systemet/thorax/mediastinum, muskel-skjelett/bindevev/vaskulært system og gastrointestinale organsystemer.

Det er ingen kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med HES/KEL. Tre (3) pasienter med HES

og KEL assosiert med PDGFR gen-rearrangering ble rapportert i 3 publikasjoner. Alderen på disse pasientene varierte fra 2 til 16 år, og imatinib ble gitt i en dose på 300 mg/m<sup>2</sup> eller i doser som varierte fra 200 til 400 mg daglig. Alle pasientene oppnådde komplett hematologisk respons, komplett cytogenetisk respons og/eller komplett molekylær respons.

#### Kliniske studier på DFSP

En fase II, åpen, multisenter klinisk studie (studie B2225) ble utført med 12 pasienter med DFSP som ble behandlet med imatinib 800 mg daglig. Alderen på DFSP-pasientene varierte fra 23 til 75 år. DFSP var metastatisk, lokalt tilbakevendende etter initial kirurgisk reseksjon og ikke vurdert som mottakelig for ytterligere kirurgisk reseksjon ved studiestart. Primært effektmål var basert på objektive responsrater. Av de 12 inkluderte pasientene oppnådde 9 respons, én komplett og 8 partielt. Tre av de som responderte partielt ble deretter sykdomsfrie ved hjelp av kirurgi. Median behandlingsvarighet i studie B2225 var 6,2 måneder, med en maksimal varighet på 24,3 måneder. Det er publisert 5 kasuistikker hvor ytterligere 6 DFSP-pasienter i alderen 18 måneder til 49 år ble behandlet med imatinib. De voksne pasientene i publikasjonene ble behandlet med enten 400 mg (4 tilfellet) eller 800 mg (1 tilfelle) imatinib daglig. Den pediatriske pasienten fikk 400 mg/m<sup>2</sup>/daglig, deretter økt til 520 mg/m<sup>2</sup>/daglig. Fem (5) pasienter responderte, 3 komplett og 2 partielt. Median behandlingsvarighet i publikasjonene varierte fra 4 uker til mer enn 20 måneder. Translokasjonen t(17:22)(q22;q13) eller dennes genprodukter fantes hos nesten alle som responderte på behandling med imatinib.

Det er ingen kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med DFSP. Fem (5) pasienter med DFSP og PDGFR gen-rearrangering ble rapportert i 3 publikasjoner. Alderen på disse pasientene varierte fra nyfødt til 14 år, og imatinib ble gitt i en dose på 50 mg daglig eller i doser som varierte fra 400 til 520 mg/m<sup>2</sup> daglig. Alle pasientene oppnådde partiell og/eller komplett respons.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

#### Farmakokinetikk til imatinib

Farmakokinetikken til imatinib er undersøkt i et doseområde fra 25 til 1000 mg. Den farmakokinetiske plasmaprofilen ble analysert ved dag 1 og enten ved dag 7 eller dag 28, når plasmakonsentrasjonene hadde nådd "steady-state".

#### Absorpsjon

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for imatinib er 98 %. Det var stor variasjon i plasma imatinib AUC nivåer mellom pasientene etter en oral dose. Absorpsjonen av imatinib reduseres minimalt når legemidlet gis sammen med et fettrikt måltid (11 % nedgang i C<sub>maks</sub> og en 1,5 timer forlenget t<sub>maks</sub>), samt en liten reduksjon i AUC (7,4 %) sammenlignet med fastende betingelser. Effekten av tidligere gastrointestinal kirurgi på imatinibabsorpsjonen er ikke undersøkt.

#### Distribusjon

Basert på *in vitro* studier er ca. 95 % av legemidlet bundet til plasmaproteiner ved klinisk relevante konsentrasjoner av imatinib, hovedsakelig til albumin og alfa-surt-glykoprotein, med lav binding til lipoprotein.

#### Biotransformasjon

Den viktigste sirkulerende metabolitten hos mennesker er det N-demetylerede piperazin-derivatet. Metabolitten er tilsvarende potent som morsubstansen *in vitro*. Plasma AUC for denne metabolitten er vist å være kun 16 % av AUC til imatinib. Binding til plasmaproteiner er tilsvarende for den N-demetylerede metabolitten som for morsubstansen.

I undersøkelse med radioaktivt merket substans utgjorde imatinib og N-demetyl-metabolitten til sammen ca. 65 % av den sirkulerende radioaktiviteten (AUC<sub>(0-48timer)</sub>). Den resterende sirkulerende radioaktiviteten bestod av mange små metabolitter.

*In vitro* studier viste at CYP3A4 var det viktigste humane P450-enzymet som katalyserer biotransformasjonen av imatinib. Av flere ulike legemidler som kan tenkes brukt sammen med

imatinib (paracetamol, aciklovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroksyurea, norfloksacin, penicillin V), viste kun erytromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) og flukonazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) en hemming av imatinib-metabolismen som kan være av klinisk betydning (se pkt. 4.5).

*In vitro* studier har vist at imatinib er en kompetitiv hemmer av markørsubstratene for CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5.  $K_i$ -verdiene i humane levermikrosomer var henholdsvis 27, 7,5 og 7,09  $\mu$ mol/l. Maksimal plasmakonsentrasjon av imatinib hos pasientene er 2–4  $\mu$ mol/l, og følgelig kan hemming av CYP2D6 og/eller CYP3A4/5- mediert metabolisme være mulig ved samtidig administrering av andre legemidler. Imatinib interfererte ikke med biotransformasjonen av 5-fluorouracil, men hemmet paklitaxel-metabolismen som et resultat av kompetitiv hemming av CYP2C8 ( $K_i$  = 34,7  $\mu$ M). Denne  $K_i$ -verdien er mye høyere enn forventet plasmanivå av imatinib hos pasientene, følgelig er ingen interaksjoner forventet ved samtidig bruk av enten 5-fluorouracil eller paklitaxel og imatinib.

### Eliminasjon

Basert på gjenvinning av forbindelsen(e) etter en oral  $^{14}$ C-merket dose av imatinib, ble ca. 81 % av dosen gjenfunnet i fæces (68 % av dosen) og urinen (13 % av dosen) innen 7 dager. Uendret imatinib utgjorde 25 % av dosen (5 % i urinen, 20 % i fæces), mens resten var metabolitter.

### Farmakokinetiske forhold i plasma

Etter oral administrasjon til friske frivillige var  $t_{1/2}$  på ca. 18 timer. Dette tyder på at egnet dosering er én gang daglig. Etter peroralt inntak var økningen i gjennomsnittlig AUC lineær med økende doser og doseproporsjonal i området 25–1000 mg imatinib. Det var ingen endring i kinetikken til imatinib ved gjentatt dosering. Legemidlet ble akkumulert 1,5–2,5 ganger ved "steady-state" når det doseres en gang daglig.

### Populasjonsfarmakokinetikk

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med KML, hadde alder en liten effekt på distribusjonsvolumet (12 % økning hos pasienter >65 år). Denne forandringen er trolig ikke av klinisk relevans. Kroppsvekten påvirker clearance av imatinib på følgende måte: Hos en pasient som veier 50 kg forventes gjennomsnittlig clearance å være 8,5 l/time, mens for en pasient som veier 100 kg vil clearance øke til 11,8 l/time. Disse forandringene er ikke ansett å være tilstrekkelige til å berettigg dosejustering basert på kg kroppsvekt. Kjønn påvirket ikke kinetikken til imatinib.

### Farmakokinetiske forhold hos pediatriske pasienter

Som hos voksne, ble imatinib raskt absorbert etter oral administrasjon hos pediatriske pasienter i både fase I og fase II studier. Doser hos pediatriske pasienter på 260 og 340 mg/m<sup>2</sup>/dag ga tilsvarende eksponering som doser på henholdsvis 400 mg og 600 mg hos voksne. En sammenligning av  $AUC_{(0-24)}$  på dag 8 og dag 1 ved en dose på 340 mg/m<sup>2</sup>/dag, viste en 1,7 ganger akkumulering etter gjentatt dosering én gang daglig.

Basert på samlet farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pediatriske pasienter med hematologiske sykdommer (KML, Ph+ ALL eller andre hematologiske lidelser behandlet med imatinib), økte clearance av imatinib med økende kroppsoverflate ("body surface area", BSA). Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde annen demografi som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for imatinib. Analysen bekreftet at imatinibeksponeringen hos pediatriske pasienter som fikk 260 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig (ikke over 400 mg én gang daglig) eller 340 mg/m<sup>2</sup> én gang daglig (ikke over 600 mg én gang daglig) var tilsvarende som hos voksne pasienter som fikk imatinib 400 mg eller 600 mg én gang daglig.

### Nedsatt organfunksjon

Imatinib og dets metabolitter utskilles ikke i betydelig grad via nyrene. Plasmaeksponering synes å være høyere for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Forskjellen er ca. 1,5–2 ganger, noe som tilsvarer 1,5 ganger høyere nivå av plasma alfa-surt-glykoprotein, som imatinib bindes sterkt til. Ettersom renal utskillelse kun representerer en mindre viktig eliminasjonsvei for imatinib, er clearance av fritt imatinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon trolig den samme som for pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2

og 4.4).

Gjennomsnittlig eksponering for imatinib økte ikke hos pasienter med nedsatt leverfunksjon av varierende grad sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, til tross for at resultater fra farmakokinetiske analyser viste at det er betydelig individuell variasjon (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Den prekliniske sikkerhetsprofilen til imatinib ble undersøkt hos rotter, hunder, aper og kaniner.

Flerdosetoksisitetsstudier viste milde til moderate hematologiske forandringer hos rotter, hunder og aper, samt beinmargsforandringer hos rotter og hunder.

Hos rotter og hunder var leveren et målorgan. Mild til moderat økning av transaminaser og svak reduksjon i kolesterol, triglyserider, total protein og albuminnivåer ble observert hos begge artene. I rottelever ble ingen histopatologiske forandringer sett. Alvorlig levertoksisitet ble observert hos hunder behandlet i 2 uker, med forhøyete leverenzymmer, hepatocellulær nekrose, nekrose av gallegangene, og galleganghyperplasi.

Nyretoksisitet ble observert hos aper behandlet i 2 uker, med fokal mineralisering og utvidelse av de renale tubuli samt tubulær nefrose. Økt "blood urea nitrogen" (BUN) og kreatinin ble observert hos flere av disse dyrene. Hos rotter ble det observert hyperplasi av overgangsepitelet i nyrepapillene samt i urinblæren ved doser  $\geq 6$  mg/kg i en 13-ukers studie, uten forandringer i serum eller urinparametrene. En økt forekomst av opportunistiske infeksjoner ble observert ved kronisk behandling med imatinib.

I en 39 uker lang studie med aper, ble ingen NOAEL ("no observed adverse effect level") fastslått ved den laveste dosen på 15 mg/kg. Dette utgjør omtrent en tredjedel av den maksimale humane dosen på 800 mg basert på kroppsoverflate. Hos disse dyrene førte behandlingen til en forverring av vanligvis supprimerte malaraiinfeksjoner.

Imatinib ble ikke vurdert som gentoksisik etter undersøkelser i et *in vitro* bakterielt celleforsøk (Ames test), et *in vitro* forsøk på mammalske celler (muselymfom) og en *in vivo* mikrokjernetest hos rotter. Positive genotoksiske effekter ble observert for imatinib i et *in vitro* forsøk på mammalske celler (ovarier fra kinesiske hamstre) for klastogenisitet (kromosomavvik) ved metabolsk aktivitet ved en konsentrasjon på 125  $\mu\text{g/ml}$ .

To intermediater fra tilvirkningsprosessen, som også er tilstede i sluttproduktet, viser positiv mutagenese ved Ames forsøk. Et av disse intermediatene var også positivt i muselymfomforsøket.

I en fertilitetsstudie, der hannrotter ble gitt legemidlet i 70 dager før paring, ble testikulær- og epididymalvekt, samt prosent motile spermier redusert ved doser på 60 mg/kg. Dette er tilnærmet tilsvarende den maksimale kliniske dosen på 800 mg/dag basert på kroppens overflateareal. Dette ble ikke sett ved doser på  $\leq 20$  mg/kg. En svak til moderat reduksjon av spermatogenesisen ble også observert hos hunder ved en oral dose på  $\geq 30$  mg/kg. Når hunnrotter ble gitt legemidlet i 14 dager før paring og til svangerskapets 6. dag, ble det ikke sett effekt på paring eller på antall drektige hunnrotter. Ved doser på 60 mg/kg hadde hunnrottene et signifikant post-implantasjons føtalt tap, samt reduksjon i antall levende føtus. Dette ble ikke sett ved doser på  $\leq 20$  mg/kg.

I en oral pre- og postnatal reproduksjonsstudie hos rotter ved en dose på 45 mg/kg/dag, ble rødfarget vaginal utflod observert på dag 14 eller 15 av drektigheten. Ved denne dosen ble det også observert et økt antall dødfødte fostre samt en økning av antallet som døde innen fire dager etter fødselen. Ved samme dose hadde F<sub>1</sub> avkommet en lavere gjennomsnittsvekt fra fødsel til avlivning og antallet som oppnådde kriteriet for separasjon av preputiet var noe redusert. F<sub>1</sub> fertiliteten var ikke påvirket, mens et økt antall resorpsjoner og et redusert antall levedyktige fostre ble observert ved 45 mg/kg/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt, (NOEL: "no observed effect level"), hos både maternale dyr og F<sub>1</sub> generasjonen var 15 mg/kg/dag (en fjerdedel av maksimal human dose på 800 mg).



Imatinib var teratogent hos rotter når det ble gitt under organogenesen ved doser på  $\geq 100$  mg/dag. Dette er tilnærmet likt den maksimale kliniske dosen på 800 mg/dag basert på kroppens overflateareal. Teratogene effekter inkluderte exencefali ("blottlagt hjerne") eller encefalocele, fravær av/reduert frontale bein samt fravær av parietale bein. Dette ble ikke sett ved doser på  $\leq 30$  mg/kg.

Ingen nye målorganer ble identifisert i toksikologistudien av unge rotter (dag 10 til 70 post partum) med hensyn til kjente målorganer blant voksne rotter. I toksikologistudien av unge rotter ble det observert en virkning på vekst, forsinkelse i vaginal åpning og forhuddeling ved ca. 0,3 til 2 ganger den gjennomsnittlig pediatrike eksponeringen ved høyest anbefalte dose på 340 mg/m<sup>2</sup>. I tillegg ble det observert en dødelighet i unge dyr (rundt avvenningsfasen) ved ca. 2 ganger den gjennomsnittlige pediatrike eksponeringen ved høyest anbefalte dose på 340 mg/m<sup>2</sup>.

I en toårig karsinogenitetsstudie hos rotter resulterte administrering av doser på 15, 30 og 60 mg/kg/dag i statistisk signifikant reduksjon i levetid hos hanndyr ved 60 mg/kg/dag og hos hunndyr ved  $\geq 30$  mg/kg/dag. Histopatologisk undersøkelse av døde dyr viste kardiomyopati (begge kjønn), kronisk progressiv nefropati (hunndyr) og kjertelpapillomer i forhud som hovedårsaker til død eller årsaker til avliving. Nyre, urinblære, urinrør, kjertel i forhud og på klitoris, tynntarm, paratyreoidkjertlene, binyrene og non-glandulær mage var målorganer for neoplastiske endringer.

Det ble observert papillomer/karsinomer på forhud/klitoris ved doser fra 30 mg/kg/dag og oppover, som tilsvarer tilnærmet 0,5 eller 0,3 ganger daglig eksponering hos pediatrike pasienter (basert på AUC) ved dosering på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 0,4 ganger daglig eksponering hos barn (basert på AUC) ved 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Nyreadenomer/-karsinomer, papillomer i urinblære og urinrør, adenokarsinomer i tynntarm, adenomer i paratyreoidkjertlene, benigne og maligne medullære tumorer i binyrene og non-glandulære karsinomer/papillomer i mage ble observert ved 60 mg/kg/dag, som tilsvarer ca. 1,7 eller 1 ganger daglig eksponering hos menneske (basert på AUC) ved henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 1,2 ganger daglig eksponering hos pediatrike pasienter (basert på AUC) ved 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen bak og betydningen for mennesker av disse funnene i karsinogenitetsstudien hos rotter er foreløpig ikke klarlagt.

Ikke-neoplastiske lesjoner i kardiovaskulærsystemet, pankreas, endokrine organer og tenner er ikke påvist i tidligere prekliniske studier. De viktigste endringene inkluderte hjertehypertrofi og -dilatasjon, som hos noen dyr medførte tegn på hjertesvikt.

Virkestoffet imatinib utviser en miljørisiko for sedimentorganismer.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Imatinib medac 100 mg harde kapsler

Kapselens innhold

Krysspovidon (type A)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselskall

Gelatin

Gult jernoksid (E172)

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

## Imatinib medac 400 mg harde kapsler

### Kapselens innhold

Krysspovidon (type A)

Laktosemonohydrat

Magnesiumstearat

### Kapselskall

Gelatin

Gult jernoksid (E172)

Titandioksid (E171)

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

### Imatinib medac 100 mg harde kapsler

PA-aluminium/PVC//aluminium-blisterpakninger

Pakningene inneholder 60 harde kapsler.

### Imatinib medac 400 mg harde kapsler

PA-aluminium/PVC//aluminium-blisterpakninger

Pakningene inneholder 30 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Tyskland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

### Imatinib medac 100 mg harde kapsler

EU/1/13/876/001

### Imatinib medac 400 mg harde kapsler

EU/1/13/876/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 25 september 2013

**10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

Utgått markedsføringstillatelse

## VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

Utgått markedsføringstillatelse

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imatinib medac 100 mg harde kapsler  
imatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/876/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEKATEGORISERING FOR UMLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Imatinib medac 100 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imatinib medac 100 mg harde kapsler  
imatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**ESKE**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imatinib medac 400 mg harde kapsler  
imatinib

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver harde kapsel inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Inneholder laktosemonohydrat.  
Les pakningsvedlegget for mer informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 harde kapsler

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato:

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares ved høyst 30 °C.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/13/876/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

Reseptpliktig legemiddel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BINDESKRIFT**

Imatinib medac 400 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

<Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet>

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imatinib medac 400 mg harde kapsler  
imatinib

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

medac GmbH

**3. UTLØPSDATO**

EXP:

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot:

**5. ANNET**

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

**B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

**Imatinib medac 100 mg harde kapsler**

**Imatinib medac 400 mg harde kapsler**

imatinib

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om**

1. Hva Imatinib medac er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imatinib medac
3. Hvordan du bruker Imatinib medac
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imatinib medac
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

### **1. Hva Imatinib medac er, og hva det brukes mot**

Imatinib medac er et legemiddel som inneholder virkestoffet imatinib. Dette legemidlet virker ved å hemme vekst av unormale celler ved sykdommene listet nedenfor. Dette inkluderer visse krefttyper.

**Imatinib medac brukes for å behandle voksne, barn og ungdom med:**

- **Kronisk myelogen leukemi (KML) i blastkrise.** Leukemi er blodkreft som rammer de hvite blodcellene. Hvite blodceller hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Kronisk myelogen leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (som kalles myeloide celler) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib medac hemmer veksten av disse cellene. Blastkrise er det mest avanserte stadiet av denne sykdommen.
- **Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi er en kreft som rammer hvite blodceller. Disse hvite blodcellene hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Akutt lymfoblastisk leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (kalt lymfoblaster) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib medac hindrer veksten av disse cellene.

**Imatinib medac brukes også til å behandle barn og ungdom med:**

- Nylig diagnostisert KML der benmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjehandling.
- KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon-alfa eller i akselerert fase. Akselerert fase er en mellomliggende fase mellom den kroniske fasen og starten av blastkrisen. Den anses som den første manifestasjonen av behandlingsresistens.

**Imatinib medac er også en behandling for voksne med:**

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib medac hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.

- **Hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer der noen blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib medac hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).** DFSP er en kreftform i underhudsvevet, hvor visse celler begynner å vokse uten kontroll. Imatinib medac hindrer veksten av disse cellene.

I resten av dette pakningsvedlegget vil forkortelsene bli brukt når sykdommene omtales.

Spør legen din hvis du har spørsmål om hvordan Imatinib medac virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

## 2. Hva du må vite før du bruker Imatinib medac

Imatinib medac vil kun forskrives til deg av en lege som har erfaring med bruk av legemidler til behandling av blodkreft eller kreftsvulster kalt solide tumorer.

Følg alle instruksjoner fra legen nøye, selv om disse er forskjellige fra den generelle informasjonen i dette pakningsvedlegget.

### Bruk ikke Imatinib medac:

- dersom du er allergisk overfor imatinib eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Hvis dette gjelder deg, **si ifra til legen din før du bruker Imatinib medac.**

Spør legen din om råd hvis du tror du kan være allergisk, men ikke er sikker.

### Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Imatinib medac:

- hvis du har eller har hatt lever-, nyre-, eller hjerteproblemer.
- hvis du bruker legemidlet levotyrosin fordi skjoldbruskkjertelen din er fjernet.
- hvis du har, eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi Imatinib medac kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling startes vil du bli undersøkt nøye av legen din med tanke på tegn på en slik infeksjon.

Hvis noe av dette gjelder deg, så **si ifra til legen din før du bruker Imatinib medac.**

**Under behandling med Imatinib medac, si ifra til legen din med en gang** hvis du opplever en rask vektøkning. Imatinib medac kan føre til at kroppen din begynner å samle opp vann (alvorlig væskeretensjon).

Mens du bruker Imatinib medac vil legen din vil regelmessig kontrollere om legemidlet virker. Det vil også bli tatt blodprøver av deg og du vil bli veid regelmessig.

### Barn og ungdom

Imatinib medac er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML. Det er begrenset med erfaring hos barn med Ph-positiv ALL.

Enkelte barn og ungdom som bruker Imatinib medac kan ha en saktere vekst enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

### Andre legemidler og Imatinib medac

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som f.eks. paracetamol), inkludert naturmedisiner (som f.eks. Johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib medac når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib medac, og kan gi flere



bivirkninger eller gjøre at Imatinib medac er mindre effektivt. Imatinib medac kan ha samme effekt på enkelte andre legemidler.

Rådfør deg med lege dersom du bruker legemidler som forhindrer dannelse av blodpropp.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib medac er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade babyen din. Legen din vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib medac under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen.
- Du skal ikke amme under behandling med Imatinib medac, siden det foreligger begrenset informasjon om utskilling av imatinib i brystmelk.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib medac anbefales å rådføre seg med legen sin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Du kan føle deg svimmel eller døsig eller oppleve tåkesyn når du bruker dette legemidlet. Hvis dette skjer skal du ikke kjøre eller bruke verktøy eller maskiner før du føler deg frisk igjen.

### **Imatinib medac inneholder laktosemonohydrat**

Hvis legen har fortalt deg at du har en intoleranse mot enkelte sukertyper, må du kontakte lege før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Imatinib medac**

Legen din har skrevet ut Imatinib medac fordi du lider av en alvorlig sykdom. Imatinib medac kan bidra til å bekjempe denne sykdommen.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Det er viktig at du gjør dette så lenge som legen din, apoteket eller sykepleieren forteller deg. Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Ikke avslutt behandlingen med Imatinib medac med mindre legen din sier du skal. Hvis det ikke er mulig å ta legemidlet slik legen din har sagt, eller du føler at du ikke har behov for det lenger, ta kontakt med legen din med en gang.

### **Hvor mye Imatinib medac skal du ta**

#### **Bruk hos voksne**

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler Imatinib medac du skal ta.

Normal startdose ved behandling av KML i blastkrise er 600 mg, som tas som 6 kapsler på 100 mg (eller 1 kapsel på 400 mg pluss 2 kapsler på 100 mg) én gang daglig.

Legen din kan forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis din daglige dose er 800 mg, skal du ta 1 kapsel på 400 mg om morgenen og 1 kapsel på 400 mg om kvelden.

- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**  
Startdosen er 600 mg, som tas som 6 kapsler på 100 mg (eller 1 kapsel på 400 mg pluss 2 kapsler på 100 mg) én gang daglig.
- **Hvis du behandles for MDS/MPD:**  
Startdosen er 400 mg, som tas som 1 kapsel på 400 mg én gang daglig.

- **Hvis du behandles for HES/KEL:**  
Startdosen er 100 mg, som tas som 1 kapsel på 100 mg **én** gang daglig. Legen din kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 1 kapsel på 400 mg **én** gang daglig, avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.
- **Hvis du behandles for DFSP:**  
Dosen er 800 mg/dag, som tas som 1 kapsel på 400 mg om morgenen og 1 kapsel på 400 mg om kvelden.

#### **Bruk av Imatinib medac hos barn og ungdom**

Legen vil fortelle deg hvor mange kapsler Imatinib medac du skal gi til barnet ditt. Dosen av Imatinib medac vil være avhengig av barnets tilstand, kroppsvekt og høyde. Den totale daglige dosen hos barn og ungdom skal ikke overskride 800 mg for KML og 600 mg for Ph+ALL. Behandlingen kan enten gis barnet ditt som én daglig dose eller den daglige dosen kan fordeles på to doser (halvparten om morgenen og halvparten om kvelden).

#### **Når og hvordan Imatinib medac skal brukes**

- **Imatinib medac skal tas sammen med et måltid.** Dette vil bidra til å beskytte mot mageproblemer når du tar Imatinib medac.
- **Kapslene svelges hele med et stort glass vann.** Kapslene må ikke åpnes eller knuses unntatt i tilfeller der du har vanskeligheter med å svelge (f.eks. hos barn).
- Hvis du ikke klarer å svelge kapslene kan du åpne dem og helle pulveret i et glass vann eller eplejuice.
- Hvis du er gravid eller kan bli gravid og prøver å åpne kapslene for barnet ditt eller en annen pasient som ikke er i stand til å svelge, bør du behandle innholdet med forsiktighet slik at du unngår kontakt med hud og øyne eller inhalasjon. Du bør vaske hendene umiddelbart etter å ha åpnet kapslene.

#### **Hvor lenge Imatinib medac skal brukes**

Fortsett å ta Imatinib medac hver dag så lenge legen din sier at du skal.

#### **Dersom du tar for mye av Imatinib medac**

Kontakt legen din **umiddelbart**, hvis du ved en feiltagelse har tatt for mange kapsler. Du kan ha behov for medisinsk oppfølging. Ta med deg pakningen med legemidlet.

#### **Dersom du har glemt å ta Imatinib medac**

- Dersom du glemmer å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom det nesten er tid for å ta den neste dosen skal du imidlertid hoppe over den glemte dosen.
- Fortsett deretter med din vanlige doseplan.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. De er vanligvis milde til moderate.

**Noen bivirkninger kan være alvorlige. Si umiddelbart ifra til legen din dersom du opplever noen av disse bivirkningene:**

**Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 mennesker) eller vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 mennesker):**

- Rask vektøkning. Imatinib medac kan føre til at kroppen din kan begynne å samle opp vann

(alvorlig væskeretensjon).

- Tegn på infeksjon som feber, alvorlige frysninger, sår hals eller munnsår. Imatinib medac kan redusere antall hvite blodceller, så du kan lettere få infeksjoner.
- Uventede blødninger eller blåmerker (uten at du har skadet deg).

**Mindre vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 100 mennesker) eller sjeldne (kan oppstå hos opptil 1 av 1000 mennesker):**

- Brystmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lungeproblemer).
- Følelse av ørhet, svimmelhet eller besvimelse (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme med tap av appetitt, mørkfarget urin, gul hud eller gule øynene (tegn på leverproblemer).
- Utslett, rødhet i huden med blemmedannelser på leppene, øynene, huden eller i munnen, avskalling av huden, feber, hovne røde eller lilla hudområder, kløe, brennende følelse, utbrudd av kviser (tegn på hudproblemer).
- Uttalt smerte i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinivolum, følelse av tørstet (tegn på nyreproblemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Uttalt hodepine, svakhet eller lammelse i lemmer eller ansikt, talevansker, plutselig tap av bevissthet (tegn på lidelse i nervesystemet som blødning eller hevelser i skallen/hjernen).
- Blek hud, følelse av tretthet og kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene, synsforstyrrelser eller øyblødninger.
- Smerter i hoftene eller vanskeligheter med å gå.
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskelproblemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, følelse av svimmelhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).

**Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall brukere):**

- Kombinasjon av omfattende alvorlig utslett, sykdomsfølelse, feber, høye nivåer av enkelte hvite blodceller eller gul hud eller øyne (tegn på gulsott) med kortpustethet, brystmerter/ubehag, kraftig redusert urinproduksjon og følelse av tørstet etc. (tegn på en behandlingsrelatert allergisk reaksjon).
- Kronisk nyresvikt.

Hvis du opplever noen av bivirkningene nevnt over, **si ifra til legen din med en gang.**

**Andre bivirkninger kan være:**

**Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 mennesker):**

- Hodepine eller tretthetsfølelse.
- Kvalme, brekninger, diaré eller fordøyelsesvansker.
- Utslett.

- Muskelkramper eller smerter i ledd, muskler eller skjelett mens du behandles med Imatinib medac eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt anklene eller øynene.
- Vektøkning.

**Fortell legen din** hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

**Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 mennesker):**

- Appetittløshet, vekttap eller smaksforstyrrelser.
- Følelse av svimmelhet eller svakhet.
- Søvnvansker.
- Øyekatarr med kløe, rødhet og hevelse, økt tåreproduksjon eller uklart syn.
- Neseblødning.
- Smerte eller oppblåsthet i buken, luft i magen, halsbrann eller forstoppelse.
- Kløe.
- Uvanlig hårtap eller uttynning av håret.
- Nummenhet i hender eller føtter.
- Munnsår.
- Smerte og hevelse i ledd.
- Munntørrhet, tørr hud eller tørre øyne.
- Redusert eller økt følsomhet i huden.
- Hetetokter, frysninger eller nattesvette.

**Fortell legen din** hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

**Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall brukere):**

- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Veksthemming hos barn og ungdom.
- En tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall).

**Fortell legen din** hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

**Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

**5. Hvordan du oppbevarer Imatinib medac**

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP.
- Oppbevares ved høyst 30 °C.
- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller viser tegn på at den har vært åpnet tidligere.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

**6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon**

**Sammensetning av Imatinib medac**

- Virkestoffet er imatinib (som mesilat).  
Hver 100 mg hard kapsel med Imatinib medac inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).

- Hver 400 mg hard kapsel med Imatinib medac inneholder 400mg imatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er krysspovidon (type A), laktosemonohydrat, magnesiumstearat. Kapselskallet (for 100 mg kapsel) består av gelatin, gult jernoksid (E172), titandioksid (E171) og rødt jernoksid (E172).
  - Kapselskallet (for 400 mg kapsel) består av gelatin, gult jernoksid (E172), titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

### **Hvordan Imatinib medac ser ut og innholdet i pakningen**

Imatinib medac 100 mg harde kapsler er gelatinkapsler av størrelsen "3" med oransje hoveddel og hette.

Imatinib medac 400 mg harde kapsler er gelatinkapsler av størrelsen "00" med karamellfarget hoveddel og hette.

Imatinib medac 100 mg kapsler leveres i pakninger inneholdende 60 kapsler i blisterpakninger. Imatinib medac 400 mg kapsler leveres i pakninger inneholdende 30 kapsler i blisterpakninger.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

### **Tilvirker**

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

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

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### **Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>