

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar
Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

Hjälpämne(n) med känd effekt:

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 12,518 mg laktosmonohydrat.

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Varje hård kapsel innehåller 50,072 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med orange kropp och hätta i storlek 3.

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Hårda kapslar med ljusbrun kropp och hätta i storlek 00.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib medac är indicerat för behandling av

- pediatrika patienter med nydiagnostiserad Ph+ KML (Philadelphia-kromosom- [bcr-abl]-positiv kronisk myeloisk leukemi), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- pediatrika patienter med Ph+ KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas.
- vuxna och pediatrika patienter med Ph+ KML vid blastkris.
- vuxna och pediatrika patienter med nyligen diagnosticerad Ph+ ALL (Philadelphia-kromosompositiv akut lymfoblastisk leukemi) tillsammans med kemoterapi.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi.
- vuxna patienter med MDS/MPD (myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar) förenat med rearrangemang av PDGFR-genen (*platelet-derived growth factor receptor*).
- vuxna patienter med avancerat HES (hypereosinofilt syndrom) och/eller CEL (kronisk eosinofil leukemi) med FIP1L1-PDGFR α -rearrangemang.
- vuxna patienter med icke-resecerbar DFSP (dermatofibrosarkoma protuberans) och vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämplig att operera.

Effekten av imatinib på resultatet av benmärgstransplantation har inte fastställts.

Hos vuxna och pediatrika patienter baseras effekten av imatinib på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och den progressionsfria överlevnaden vid KML, på det hematologiska och cytogenetiska svaret vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på det hematologiska svaret vid HES/CEL och på den objektiva tumörresponsen hos vuxna patienter vid icke-resecerbar och/eller metastaserande DFSP. Erfarenheten av imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang av PDGFR-genen är mycket begränsad (se avsnitt 5.1). Förutom vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas finns det inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling skall lämpligen inledas av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med hematologiska maligniteter och maligna sarkom.

För doser på 400 mg och däröver (se doseringsrekommendationer nedan) är en kapsel (ej delbar) på 400 mg tillgänglig.

Ordinerad dos skall ges peroralt tillsammans med måltid och ett stort glas vatten för att minimera riskerna för gastrointestinala besvär. Doser på 400 mg eller 600 mg skall ges en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg skall ges som 400 mg två gånger dagligen, morgon och kväll.

För patienter som inte kan svälja kapslarna (t.ex. pediatrika patienter), kan innehållet lösas upp i ett glas icke kolsyrat mineralvatten eller äppeljuice.

Dosering vid KML hos vuxna

Den rekommenderade dosen imatinib är 600 mg dagligen för vuxna patienter i blastkris. Blastkris definieras som blaster $\geq 30\%$ i blod eller benmärg eller extramedullär sjukdom annan än hepatosplenomegali.

Behandlingstid: I kliniska studier fortsatte behandlingen med imatinib tills sjukdomen tilltog. Effekten av att man avslutar behandlingen efter att ha uppnått fullständigt cytogenetiskt svar har inte undersökts.

Dosökning från 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i blastkris kan övervägas vid avsaknad av svåra biverkningar och svår icke-leukemirelaterad neutropeni eller trombocytopeni vid följande omständigheter: sjukdomsprogression (när som helst under förloppet), uteblivet tillfredsställande hematologiskt svar efter minst tre månaders behandling, uteblivet cytogenetiskt svar efter tolv månaders behandling eller förlust av tidigare erhållet hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienter bör monitoreras noggrant efter dosökning med tanke på risken för ökad incidens av biverkningar vid högre doser.

Dosering vid KML hos pediatrika patienter

Doseringen för pediatrika patienter skall baseras på kroppsyta (mg/m^2). Dosen $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen rekommenderas till pediatrika patienter med KML i kronisk fas respektive KML i accelererad fas (får ej överstiga totaldosen om 800 mg). Accelererad fas är en intermediär fas mellan den kroniska fasen och inledningen av blastkrisen. Accelererad fas anses vara den första manifestationen av terapiresistens. Behandlingen kan ges som en daglig engångsdos eller alternativt kan den dagliga dosen ges vid två tillfällen: en på morgonen och en på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn under 2 års ålder.

Dosökningar från $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen till $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen (får ej överskrida totaldosen om 800 mg) kan övervägas vid avsaknad av svåra biverkningar och svår icke-leukemirelaterad neutropeni eller trombocytopeni vid följande omständigheter: sjukdomsprogression (när som helst); uteblivet tillfredsställande hematologiskt svar efter minst tre månaders behandling, uteblivet cytogenetiskt svar efter tolv månaders behandling eller förlust av tidigare erhållet hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienter bör monitoreras noggrant efter dosökning med tanke på risken för ökad incidens av biverkningar vid högre doser.

Dosering vid Ph+ ALL hos vuxna patienter

Den rekommenderade dosen imatinib är 600 mg dagligen för vuxna patienter med Ph+ ALL. Hematologer som är experter på hantering av denna sjukdom ska övervaka behandlingen i alla behandlingsfaser.

Behandlingsschema: Baserat på befintliga data har imatinib visat sig vara effektivt och säkert när det ges i dosen 600 mg/dag i kombination med kemoterapi i induktionsfas, konsoliderings- och underhållsfasen av kemoterapi (se avsnitt 5.1), hos patienter med nydiagnosticerad Ph+ ALL. Längden på behandlingen med imatinib kan variera med valt behandlingsprogram men längre exponering med imatinib har generellt gett bättre resultat.

För vuxna patienter med relapserande eller refraktär Ph+ ALL kan monoterapi med imatinib vid dosen 600 mg/dag ges tills sjukdomsprogression uppstår.

Dosering vid Ph+ ALL hos barn

Doseringen hos barn bör baseras på kroppsytan (mg/m^2). En dos på $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen rekommenderas för barn med Ph+ ALL (ska ej överskrida en total dos på 600 mg).

Dosering vid MDS/MPD hos vuxna

Den rekommenderade dosen imatinib är 400 mg dagligen för vuxna patienter med MDS/MPD.

Behandlingstid: I den enda genomförda kliniska studien hittills, fortsatte behandlingen med imatinib tills sjukdomen tilltog (se avsnitt 5.1). Vid tiden för analys var medianbehandlingstiden 47 månader (24 dagar–60 månader).

Dosering vid HES/CEL hos vuxna

Den rekommenderade dosen imatinib är 100 mg dagligen för patienter med HES/CEL. Dosökningar från 100 mg till 400 mg kan övervägas för dessa patienter i frånvaro av läkemedelsbiverkningar om behandlingsresponsen bedöms vara otillräcklig. Behandling bör fortsätta så länge patienten har fortsatt nytta.

Dosering vid DFSP hos vuxna

Den rekommenderade dosen imatinib är 800 mg dagligen för patienter med DFSP.

Dosjustering för biverkningar i alla indikationer hos vuxna och pediatrika patienter

Icke-hematologiska biverkningar

Om svåra icke-hematologiska biverkningar uppträder under behandling med imatinib skall behandlingen sättas ut till dess biverkningen har försvunnit. Efter detta kan behandlingen återupptas, där lämplig behandling avgörs efter biverkningens initiala svårighetsgrad.

Om höjning i bilirubin > 3 gånger IULN (institutionella övre normala gränsvärdet) eller i levertransaminaser > 5 gånger IULN inträffar, skall man sätta ut imatinib tills bilirubinnivåerna har återgått till $< 1,5$ gånger IULN och transaminasnivåerna till $< 2,5$ gånger IULN. Behandling med imatinib kan därefter fortsätta med en reducerad daglig dos.

Hos vuxna skall dosen reduceras från 400 mg till 300 mg, från 600 mg till 400 mg eller från 800 mg till 600 mg. Hos pediatrika patienter skall dosen reduceras från $340 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ till $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Hematologiska biverkningar

Dosreduktion eller utsättande av behandling rekommenderas vid svår neutropeni och trombocytopeni enligt anvisningar i nedanstående tabell.

Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni:

Terapeutisk indikation	Neutropeni- och trombocytopenitoxicité	Doseringsmodifiering
------------------------	--	----------------------

	t	
HES/CEL (startdos 100 mg)	ANC-värde $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sätt ut imatinib till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinibdosen (dvs. innan allvarlig biverkan).
KML i kronisk fas och MDS/MPD (startdos 400 mg) HES/CEL (vid dosen 400 mg)	ANC-värde $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sätt ut imatinib till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinibdosen (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m ²)	ANC-värde $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sätt ut imatinib till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinibdosen (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m².
KML i accelererad fas och blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinibdosen till 400 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 300 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib behandlingen till dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.
KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m ²)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinibdosen till 260 mg/m². 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg/m². 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib behandlingen till dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 200 mg/m².
DFSP (vid 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sätt ut imatinib till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med 600 mg imatinib. 3. Om ANC återgår till $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 400 mg.

ANC-värde = absolut antal neutrofiler

^a uppstår efter minst 1 månads behandling

Särskilda grupper

Barn: Det finns ingen erfarenhet från barn under 2 år med KML och under 1 års ålder med Ph+ ALL (se avsnitt 5.1). Det finns mycket begränsad erfarenhet från barn med MDS/MPD och DFSP. Det finns ingen erfarenhet från barn eller ungdomar med HES/CEL.

Säkerhet och effektivitet för imatinib hos barn under 18 år med MDS/MPD, DFSP och HES/CEL har inte fastställts i kliniska studier. Tillgänglig publicerad information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Leverinsufficiens: Imatinib metaboliseras huvudsakligen i levern. Patienter med mild, måttlig eller svår leverfunktionsrubbing skall få lägsta rekommenderade dos på 400 mg dagligen. Dosen kan reduceras om den inte tolereras (se avsnitten 4.4, 4.8 och 5.2).

Klassificering av leverfunktionsrubbing:

Leverfunktionsrubbing	Leverfunktionstest
Mild	Totalbilirubin: = 1,5 ULN ASAT: > ULN (kan vara normal eller < ULN om totalbilirubin är > ULN)
Måttlig	Totalbilirubin: > 1,5–3,0 ULN ASAT: oavsett värde
Svår	Totalbilirubin: > 3–10 ULN ASAT: oavsett värde

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

Njurinsufficiens: Patienter med nedsatt njurfunktion eller som går på dialys skall ges lägsta rekommenderade dos om 400 mg dagligen som startdos. Emellertid rekommenderas försiktighet med dessa patienter. Dosen kan minskas om den inte tolereras. Om dosen tolereras kan den ökas om effekten uteblir (se avsnitten 4.4 och 5.2).

Äldre personer: Imatinibs farmakokinetik har inte studerats hos äldre personer. Inga betydande åldersrelaterade skillnader i farmakokinetik har noterats på patienter i kliniska studier, som inkluderade mer än 20 % patienter i åldern 65 år och äldre. Inga särskilda dosrekommendationer är nödvändiga för äldre personer.

Administreringssätt

Ordinerad dos skall ges peroralt tillsammans med måltid och ett stort glas vatten för att minimera riskerna för gastrointestinala besvär. Doser på 400 mg eller 600 mg skall ges en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg skall ges som 400 mg två gånger dagligen, morgon och kväll.

För patienter som inte kan svälja de filmdragerade tablettorna, kan tablettorna lösas upp i endera ett glas ej kolsyrat vatten eller äppeljuice.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

När imatinib ges tillsammans med andra läkemedel kan det finnas en risk för interaktioner. Försiktighet bör iaktas vid intag av imatinib med proteashämmare, antimykotikum, vissa makrolider (se avsnitt 4.5), CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortesomib, doketaxel, kinidin) eller warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av imatinib och läkemedel som inducerar CYP3A4 (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital eller *Hypericum perforatum*, även känd som johannesört) kan signifikant minska exponeringen för imatinib och därigenom öka risken för terapivikt. Därför skall samtidig användning av starka inducerare av CYP3A4 och imatinib undvikas (se avsnitt 4.5).

Hypotyreoos

Kliniska fall av hypotyreoos har rapporterats hos patienter som har genomgått tyreoidektomi och som får substitutionsterapi med levotyroxin under behandlingen med imatinib (se avsnitt 4.5). Nivåerna av TSH (tyroidstimulerande hormon) skall följas upp noggrant hos dessa patienter.

Levertoxicitet

Imatinib metaboliseras huvudsakligen via levern och endast 13 % av utsöndringen sker genom njurarna. Hos patienter med leverfunktionsrubbnings (mild, måttlig eller svår) skall perifer blodstatus och leverenzymerna övervakas noggrant (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2). Det skall noteras att patienter med GIST kan ha levermetastaser, som kan leda till nedsatt leverfunktion.

Fall med leverskada, inklusive leversvikt och levernekros, har observerats vid behandling med imatinib. När imatinib kombineras med kemoterapibehandling i högdos har en ökning av allvarliga leverreaktioner upptäckts. Leverfunktion skall monitoreras noggrant i de fall då imatinib kombineras med kemoterapibehandling som enligt vad man känner till också har samband med leverdysfunktion (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hepatit B-reakivering

Hos kroniska bärare av hepatit B virus har reaktivering av hepatit B förekommit efter att dessa patienter fått BCR-ABL tyrosinkinashämmare. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd.

Patienter ska testas för HBV-infektion innan behandling med imatinib påbörjas. Specialister på leversjukdomar och på behandling av hepatit B bör konsulteras innan behandling påbörjas hos patienter som testats positivt för hepatit B-serologi (inräknat dem med aktiv sjukdom) och vid patienter som testats positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med imatinib ska följas noga avseende tecken och symtom på aktiv HBV-infektion under hela behandlingen och i flera månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.8).

Vätskeretention

Svår vätskeretention (pleurautgjutning, ödem, lungödem, ascites, ytliga ödem) har rapporterats hos ungefär 2,5 % av nydiagnostiserade KML-patienter som får behandling med imatinib. Patienterna skall därför vägas regelbundet. Övrigt snabb viktuppgång skall utredas noggrant och adekvat understödande vård och terapeutiska åtgärder skall vidtas vid behov. Det var en ökad incidens av dessa händelser i kliniska studier på äldre personer och hos de som tidigare haft hjärtsjukdom. Därför skall man iaktta försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

Patienter med hjärtsjukdomar

Patienter med hjärtsjukdomar, riskfaktorer för hjärtsvikt eller njursvikt i anamnesen skall monitoreras noggrant och alla patienter med tecken eller symtom, som överensstämmer med hjärtsvikt eller njursvikt skall utvärderas och behandlas.

Hos patienter med HES (hypereosinofilt syndrom) med ockult infiltration av HES-celler i hjärtmuskeln har enstaka fall av kardiogen chock/vänster kamardysfunktion förknippats med degranulering av HES-celler i samband med inledande av imatinibbehandling. Tillståndet rapporterades vara reversibelt vid administration av systemiska steroider, åtgärder för cirkulatorisk support och temporärt uppehåll med imatinib. Eftersom hjärtbiverkningar rapporterats som ovanliga med imatinib, skall en noggrann bedömning av nytta/riskförhållandet för imatinibbehandling övervägas hos HES/CEL-populationen före behandlingens början.

Myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar förenat med rearrangemang av PDGFR-genen skulle kunna förknippas med höga eosinofilnivåer. Utvärdering av en kardiologspecialist, utförande av

ekokardiogram och bestämmande av troponin i serum skall därför övervägas hos patienter med HES/CEL och hos patienter med MDS/MPD i samband med höga eosinofnivåer innan imatinib ges. Om någotdera är onormalt, skall uppföljning av en kardiologspecialist och profylaktisk användning av systemiska steroider (1–2 mg/kg) i en eller två veckor tillsammans med imatinib övervägas vid behandlingens början.

Gastrointestinala blödningar

I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades både gastrointestinala och intratumorala blödningar (se avsnitt 4.8). Baserat på tillgängliga data har inga faktorer (t.ex. tumörstorlek, tumörplacering, koagulationsrubbningar) identifierats, som identifierar patienter med GIST för en högre risk för någondera typen av blödningar. Eftersom ökad kärlteckning och risk för blödning är en del av egenskaperna och det kliniska förloppet vid GIST skall standardmetoder och procedurer tillämpas för monitorering och handhavande av blödningar hos alla patienter.

Dessutom har antrala kärlektasier (GAVE), en ovanlig orsak till gastrointestinal blödning, rapporterats efter marknadsintroduktion hos patienter med KML, ALL och andra sjukdomar (se avsnitt 4.8). Vid behov kan övervägas att avbryta behandlingen med imatinib.

Tumörlyssyndrom

På grund av en eventuell förekomst av TLS (tumörlyssyndrom) rekommenderas korrigerande dehydrering, om kliniskt signifikant, samt behandling av höga urinsyranivåer före insättning av imatinib (se avsnitt 4.8).

Laboratorieundersökningar

Fullständig blodstatus skall kontrolleras regelbundet under behandling med imatinib. Imatinib har förknippats med neutropeni eller trombocytopeni vid behandling av patienter med KML. Dessa cypopenier är dock troligen förknippade med den behandlade sjukdomens olika stadier och är därför vanligare hos patienter med KML i accelererad fas eller blastkris än hos patienter med KML i kronisk fas. Behandling med imatinib kan avbrytas eller dosen reduceras enligt rekommendationer i avsnitt 4.2.

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin, alkalisk fosfat) skall övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med imatinib.

Hos patienter med nedsatt njurfunktion tycks plasmaexponeringen av imatinib vara högre än hos patienter med normal njurfunktion, förmodligen beroende på förhöjd plasmanivå av surt AGP (alfa-1 glykoprotein), ett protein som binder imatinib, hos dessa patienter. Patienter med nedsatt njurfunktion skall ges den lägsta startdosen. Patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion skall behandlas med försiktighet. Dosen kan minskas om den inte tolereras (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Långtidsbehandling med imatinib kan vara förknippad med en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen. Njurfunktionen bör därför utvärderas före starten av imatinib-behandling och följas noga under behandling, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om nedsatt njurfunktion observeras, bör lämplig hantering och behandling förskrivas i enlighet med standardiserade behandlingsriktlinjer.

Pediatrik population

Det har förekommit fallbeskrivningsrapporter om tillväxthämning hos barn och ungdomar i förpuberteten som har fått imatinib. I en observationsstudie på den pediatrika KML populationen rapporterades en statistiskt signifikant minskning (men av osäker klinisk betydelse) i median längd standardavvikelsepoäng efter 12 och 24 månaders behandling i två små undergrupper oberoende av pubertal status och kön. Noggrann övervakning av tillväxten hos pediatrika patienter som behandlas med imatinib rekommenderas (se avsnitt 4.8).

Laktos

Imatinib medac innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte

använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av imatinib:

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4 (t.ex. proteashämmare såsom indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, antimykotikum inkluderande ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol, vissa makrolider såsom erytromycin, klaritromycin och telitromycin) kan minska metabolismen och öka koncentrationen av imatinib. En signifikant ökning av exponeringen för imatinib noterades (genomsnittligt C_{max} och AUC av imatinib ökade med 26 % respektive 40 %) hos friska individer när det gavs samtidigt med en enstaka dos av ketokonazol (en CYP3A4-hämmare). Försiktighet måste iaktas när imatinib administreras tillsammans med hämmare av CYP3A4-gruppen.

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av imatinib:

Substanser som inducerar CYP3A4-aktivitet (t.ex. dexametason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eller *Hypericum perforatum*, även känd som johannesört) kan signifikant minska exponeringen för imatinib och därigenom potentiellt öka risken för terapivikt. Förbehandling med flera doser rifampicin om 600 mg, följt av en engångsdos imatinib om 400 mg, ledde till en minskning av C_{max} och $AUC_{(0-\infty)}$ med minst 54 % och 74 % av respektive värde utan behandling med rifampicin. Liknande resultat har observerats hos patienter med maligna gliom som behandlades med imatinib samtidigt som de använde EIAED (enzyminducerande antiepileptiska läkemedel) såsom karbamazepin, oxkarbazepin och fenytoin. Plasma-AUC för imatinib minskade med 73 % i jämförelse med patienter som inte använde EIAED. Samtidig användning av rifampicin eller andra starka inducerare av CYP3A4 och imatinib skall undvikas.

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av imatinib:

Imatinib ökar genomsnittligt C_{max} och AUC för simvastatin (CYP3A4-substrat) 2 respektive 3,5 gånger, vilket visar att CYP3A4 hämmas av imatinib. Av denna anledning rekommenderas försiktighet när imatinib ges tillsammans med CYP3A4-substrat med ett snävt terapeutiskt fönster (t.ex. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel och kinidin). Imatinib kan öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. triazolobenzodiazepiner, kalciumantagonister av dihydropyridintyp, vissa HMG-CoA-reduktashämmare, dvs. statiner).

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib (t.ex. vid förlust av blod), skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt heparin eller standardheparin istället för kumarinderivat såsom warfarin.

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib (t.ex. vid förlust av blod), skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt heparin eller standardheparin istället för kumarinderivat såsom warfarin.

Imatinib hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP2D6 *in vitro* vid koncentrationer jämförbara med dem som påverkar CYP3A4-aktivitet. 400 mg imatinib givet två gånger dagligen hade en hämmande effekt på CYP2D6-medierad metabolism av metoprolol, där C_{max} och AUC för metoprolol ökade med ungefär 23 % (90 % KI [1,16–1,30]). Dosjusteringar verkar inte vara nödvändiga när imatinib ges tillsammans med substrat för CYP2D6, försiktighet rekommenderas emellertid för substrat för CYP2D6 med ett snävt terapeutiskt fönster såsom metoprolol. Klinisk övervakning bör övervägas vid administrering av imatinib till patienter som behandlas med metoprolol.

Imatinib inhiberar paracetamols O-glukuronidering *in vitro* med K_i -värde på 58,5 mikromol/l. Denna inhibering har inte observerats *in vivo* efter administrering av imatinib 400 mg och paracetamol 1 000 mg. Högre doser av imatinib och paracetamol har inte studerats. Försiktighet skall därför iaktas när höga doser av imatinib och paracetamol används samtidigt.

Hos patienter som genomgått tyreoidektomi och som behandlas med levotyroxin, kan exponeringen av levotyroxin i plasma minskas vid samtidig behandling med imatinib (se avsnitt 4.4). Emellertid, mekanismen för den observerade interaktionen är för närvarande okänd. Försiktighet rekommenderas när det gäller patienter som genomgått tyreoidektomi och som får levotyroxin och imatinib.

Det finns klinisk erfarenhet av samtidig administrering av imatinib och kemoterapi (se avsnitt 5.1) hos Ph+ ALL-patienter, men läkemedelsinteraktioner mellan imatinib- och kemoterapibehandlingar är inte väl karakteriserade. Imatinibrelaterade biverkningar, t.ex. levertoxicitet, benmärgssuppression eller andra, kan öka och det har rapporterats att samtidig användning av L-asparaginas skulle kunna vara förknippad med ökad levertoxicitet (se avsnitt 4.8). Därför krävs särskild försiktighet vid användning av imatinib i kombination med andra kemoterapeutiska medel.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Kvinnor i fertil ålder

Fertila kvinnor skall uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med imatinib. Efter marknadsgodkännandet har det förekommit rapporter om spontana aborter och medfödda missbildningar från kvinnor som har tagit Imatinib medac. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för fostret är okänd. Imatinib skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om läkemedlet används under graviditet måste patienten informeras om risken för fostret.

Amning

Det finns begränsad information om imatinibs distribution i människomjolk. Studier på två ammande kvinnor visar att både imatinib och dess aktiva metabolit kan distribueras i människomjolk. Mjolk/plasma-ratio studerad i en enskild patient bestämdes till 0,5 för imatinib och 0,9 för metaboliten, vilket tyder på större distribution av metaboliten i mjölken. Med hänsyn taget till total koncentration av imatinib och metabolit tillsammans och maximalt dygnsintag mjolk hos spädbarn skulle den totala exponeringen förväntas vara låg (~10 % av en terapeutisk dos). Då effekt av exponering i låg dos på ett spädbarn är okänd bör dock kvinnor som tar imatinib inte amma.

Fertilitet

I prekliniska studier var fertilitet hos han- och honråttor ej påverkad (se avsnitt 5.3). Humana studier på patienter som får imatinib och effekten på fertilitet och gametogenes har inte utförts. Patienter som behandlas med imatinib och som är oroliga över sin fertilitet bör rådgöra med läkare.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienterna ska informeras om att de kan uppleva biverkningar som yrsel, dimsyn eller trötthet under behandlingen med imatinib. Därför skall man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Patienter med avancerade maligniteter kan ha flera andra symtom relaterade till grundsjukdomen, dess progression och samtidig behandling med flera andra läkemedel vilket försvårar bedömningen av ett eventuellt orsakssamband vid misstänkt biverkan.

Behandlingsavbrott med försöksläkemedlet på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar i kliniska

prövningar på KML observerades hos 2,4 % av nyligen diagnostiserade patienter, 4 % av patienter i sen kronisk fas efter sviktad interferonbehandling, 4 % av patienter i accelererad fas efter sviktad interferonbehandling och 5 % av patienter i blastkris efter sviktad interferonbehandling. Vid GIST avbröts användningen av studieläkemedlet på grund av imatinibrelaterade biverkningar hos 4 % av patienterna. Biverkningarna var likartade vid alla indikationer, med två undantag. Det förekom mer myelosuppression hos KML-patienterna än vid GIST, vilket troligen beror på den underliggande sjukdomen. I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST upplevde 7 (5 %) patienter: GI-blödningar av CTC (*Common Toxicity Criteria*)-nivå 3/4 (3 patienter), intratumorala blödningar (3 patienter) eller båda (1 patient). GI-tumörplatserna kan ha varit ursprunget till GI-blödningarna (se avsnitt 4.4). Gastrointestinala och tumorala blödningar kan vara allvarliga och i vissa fall dödliga. De vanligast förekommande (≥ 10 %) behandlingsrelaterade biverkningarna var lätt illamående, kräkning, diarré, buksmärta, trötthet, myalgi, muskelkramper och hudutslag. Ytliga ödem var vanligt förekommande i alla studier och beskrevs i första hand såsom periorbitala eller underbensödem. Dessa ödem var dock sällan allvarliga och kunde behandlas med hjälp av diuretika och andra understödjande åtgärder eller genom minskning av imatinibdosen.

När imatinib kombinerades med kemoterapi i högdos på Ph+ ALL-patienter observerades övergående levertoxicitet i form av förhöjning av transaminaser och hyperbilirubinemi. Med hänsyn till den begränsade säkerhetsdatabasen, så är de biverkningar som hittills rapporterats hos barn överensstämmande med den kända säkerhetsprofilen hos vuxna patienter med Ph+ ALL. Säkerhetsdatabasen för barn med Ph+ ALL är mycket begränsad, men inga nya säkerhetsproblem har identifierats.

Olika biverkningar såsom pleurautgjutning, ascites, lungödem och snabb viktuppgång med eller utan ytligt ödem kan sammantaget benämnas "vätskeretention". Dessa biverkningar kan vanligen hanteras genom att tillfälligt hålla inne behandlingen med imatinib och ge diuretika och andra adekvata understödjande åtgärder. I en del fall kan dock dessa biverkningar vara allvarliga eller livshotande och ett flertal patienter med blastkris dog med en komplex klinisk bild av pleurautgjutning, hjärtsvikt och njursvikt.

Inga särskilda säkerhetsfynd noterades i kliniska prövningar på barn.

Lista i tabellform över biverkningar

Biverkningar som förekommer i mer än isolerade fall anges nedan, enligt organklass och frekvens. Frekvenskategorierna definieras utifrån följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande frekvensordning.

Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni ¹ , sinuit, celluliter, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
<i>Sällsynta:</i>	Svampinfektion
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Hepatit B-reaktivering*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
<i>Sällsynta:</i>	Tumörlyssyndrom
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Tumörblödning/tumörnekros*
Immunsystemet	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Anafylaktisk chock*
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Neutropeni, trombocytopeni, anemi

<i>Vanliga:</i>	Pancytopeni, febril neutropeni
<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
<i>Sällsynta:</i>	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga:</i>	Brist på aptit
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfateremi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
<i>Sällsynta:</i>	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
<i>Vanliga:</i>	Insomnia
<i>Mindre vanliga:</i>	Depression, minskad libido, ångest
<i>Sällsynta:</i>	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Huvudvärk ²
<i>Vanliga:</i>	Yrsel, parestesier, smakstörning, hypestesi
<i>Mindre vanliga:</i>	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
<i>Sällsynta:</i>	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, opticusneurit
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Cerebralt ödem*
Ögon	
<i>Vanliga:</i>	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, maculaödem
<i>Sällsynta:</i>	Katarakt, glaukom, papillödem
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Blödning i glaskroppen*
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga:</i>	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga:</i>	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt ³ , lungödem
<i>Sällsynta:</i>	Arytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Perikardit*, hjärtsäckstamponad*
Blodkärl⁴	
<i>Vanliga:</i>	Flushing, blödningar
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypertoni, hematom, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Trombos/embolism*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
<i>Vanliga:</i>	Dyspné, epistaxis, hosta
<i>Mindre vanliga:</i>	Pleurautgjutning ⁵ , faryngolaryngal smärta, faryngit
<i>Sällsynta:</i>	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Akut respiratorisk svikt ¹¹ *, interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga:</i>	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta ⁶
<i>Vanliga:</i>	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
<i>Mindre vanliga:</i>	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning ⁷ , rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
<i>Sällsynta:</i>	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, antrala kärlektasier (GAVE)*
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjda leverenzymvärden

<i>Mindre vanliga:</i>	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
<i>Sällsynta:</i>	Leversvikt ⁸ , levernekros
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga:</i>	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
<i>Vanliga:</i>	Klåda, ansiktsödem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
<i>Mindre vanliga:</i>	Pustulöst utslag, kontusion, ökad svettning, urtikaria, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, hypotrikos, hypopigmentering av huden, exfoliativ dermatit, spruckna naglar, folliculit, petekier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering av huden, bullöst utslag
<i>Sällsynta:</i>	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärutslag, erytema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, AGEP (akut generaliserad exantematös pustulos)
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, likenoid keratos*, lichen planus*, toxisk epidermal nekrolys*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi ⁹ , ledvärk, skelettsmärta ¹⁰
<i>Vanliga:</i>	Ledsvullnad
<i>Mindre vanliga:</i>	Styvhet i leder och muskler
<i>Sällsynta:</i>	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Avaskulär nekros/höftnekros*, tillväxthämning hos barn*
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga:</i>	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Kronisk njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga:</i>	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorrhagi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
<i>Sällsynta:</i>	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga:</i>	Vätskeretention och ödem, trötthet
<i>Vanliga:</i>	Svaghet, pyrexia, anasarka, rysningar, stelhet
<i>Mindre vanliga:</i>	Bröstsmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
<i>Mycket vanliga:</i>	Viktökning
<i>Vanliga:</i>	Viktnedgång
<i>Mindre vanliga:</i>	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av alkalisk fosfatas i blod
<i>Sällsynta:</i>	Ökning av amylas i blod

* Dessa typer av biverkningar har framförallt rapporterats baserat på erfarenhet efter introduktionen av imatinib på marknaden. Detta inkluderar spontana fallrapporter samt allvarliga oönskade händelser i pågående studier, expanded access program, kliniska farmakologiska studier och forskningsstudier på icke godkända indikationer. Eftersom dessa biverkningar har rapporterats från en population av okänd storlek har det inte alltid varit möjligt att fastställa deras frekvens eller etablera kausalsamband med imatinibbehandlingen.

1) Pneumoni rapporterades oftast hos patienter med transformerad KML och hos patienter med GIST. Transformerad KML är sjukdomsstadiet efter sjukdomens progression från kronisk fas till accelererad fas (AP) eller blastkris (BC).

2) Huvudvärk var vanligast hos patienter med GIST.

3) Beräknat på patientår var hjärtbiverkningar inklusive kronisk hjärtsvikt vanligare hos patienter med transformerad KML än hos patienter med kronisk KML.

4) Flushing var vanligast hos patienter med GIST och blödningar (hematom, hemorragi) var vanligast hos patienter med GIST och hos patienter med transformerad KML (KML-AP och KML-BC).

- 5) Pleurautgjutning rapporterades oftare för patienter med GIST och hos patienter med transformerad KML (KML-AP och KML-BC) än för patienter med kronisk KML.
- 6+7) Buksmäta och gastrointestinal blödning sågs oftare hos patienter med GIST.
- 8) Ett antal dödsfall i leversvikt och levernekros har rapporterats.
- 9) Muskel- och skelettmäta under behandling eller efter avslutad behandling med imatinib har observerats efter marknadsintroduktion.
- 10) Muskel- och skelettmäta och besläktade biverkningar sågs oftare hos patienter med KML än hos patienter med GIST.
- 11) Fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter med framskriden sjukdom, allvarliga infektioner, kraftig neutropeni och andra allvarliga samtidiga sjukdomar.

Beskrivning av valda biverkningar:

Hepatit B-reakivering har rapporterats i samband med BCR-ABL TKI. Vissa fall ledde till akut leversvikt eller fulminant hepatit med levertransplantation eller dödlig utgång som följd (se avsnitt 4.4).

Avvikelse i laboratorieundersökningar:

Hematologi

I KML har cytopenier, särskilt neutropeni och trombocytopeni, varit ett genomgående fynd i alla studier och frekvensen tycks öka vid höga doser ≥ 750 mg (fas I-studie). Dock var förekomst av cytopeni klart beroende av sjukdomens stadium. Förekomsten av neutropeni av grad 3 eller 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) och trombocytopeni (trombocytvärden $< 50 \times 10^9/l$) var 4 till 6 gånger högre vid blaskris och i accelererad fas (59–64 % respektive 44–63 % för neutropeni och trombocytopeni) än hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas (16,7 % neutropeni och 8,9 % trombocytopeni). Hos patienter med nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas observerades neutropeni av grad 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) och trombocytopeni (trombocyter $< 10 \times 10^9/l$) hos 3,6 % respektive < 1 % av patienterna. Mediandurationen av de neutropena och trombocytopena episoderna var vanligtvis 2 till 3 veckor respektive 3 till 4 veckor. Dessa händelser kan vanligen åtgärdas med antingen dosminskning eller uppehåll av behandlingen med imatinib. Endast i sällsynta fall kan det krävas permanent behandlingsavbrott. Hos pediatrika patienter med KML observerades de mest frekventa toxiciteterna vara grad 3- eller grad 4-cytopenier innefattande neutropenier, trombocytopenier och anemier. Dessa uppträder i allmänhet inom de första behandlingsmånaderna.

I studien på patienter med icke-reservecerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades anemier av grad 3 och 4 hos 5,4 % respektive 0,7 % av patienterna. Detta kan ha varit relaterat till gastrointestinal eller intra-tumoral blödning hos åtminstone några av dessa patienter. Neutropenier av grad 3 och 4 sågs hos 7,5 % respektive 2,7 % av patienterna och trombocytopeni av grad 3 hos 0,7 % av patienterna. Ingen patient utvecklade trombocytopeni av grad 4. Minskningen i vita blodkroppar (WBC) och antal neutrofiler uppstod huvudsakligen under de första sex veckorna av behandlingen och med relativt stabila värden därefter.

Biokemi

Kraftig förhöjning av transaminaser (< 5 %) eller bilirubin (< 1 %) sågs hos KML-patienterna och kunde vanligen åtgärdas genom dosreduktion eller behandlingsuppehåll (mediandurationen av dessa episoder var ungefär en vecka). Behandlingen avbröts permanent på grund av avvikande värden på leverprover hos mindre än 1 % av KML-patienterna. Hos patienter med GIST (studie B2222), observerades 6,8 % ALAT (alaninaminotransferas)-förhöjningar av grad 3 eller 4 och 4,8 % ASAT (aspartataminotransferas)-förhöjningar av grad 3 eller 4. Förhöjning av bilirubin var under 3 %.

Det har förekommit fall av cytolytisk och kolestatisk hepatit och leversvikt, som i något fall var dödliga, inklusive en patient behandlad med högdos paracetamol.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet av doser högre än rekommenderad terapeutisk dos är begränsad. Enstaka fall av överdos med imatinib har rapporterats spontant och i litteraturen.

I händelse av överdos skall patienten observeras och lämplig symtomatisk behandling skall ges. I allmänhet rapporterades utgången av dessa fall som ”förbättring” eller ”återställd”. Händelser som har rapporterats vid olika dosintervall är följande:

Vuxen population

1 200 mg till 1 600 mg (duration varierande mellan 1 till 10 dagar): illamående, kräkningar, diarré, utslag, hudrodnad, ödem, svullnad, trötthet, muskelskramper, trombocytopeni, pancytopeni, buksmärta, huvudvärk, minskad aptit.

1 800 mg till 3 200 mg (upp till 3 200 mg dagligen i 6 dagar): svaghet, myalgi, ökat kreatinfosfokinas, ökat bilirubin, magtarmsmärta.

6 400 mg (singeldos): ett fall rapporterat i litteraturen om en patient som fick illamående, kräkningar, buksmärta, pyrexia, ansiktssvullnad, minskat antal neutrofiler, förhöjda transaminaser.

8 g till 10 g (singeldos): kräkningar och mag-tarmsmärta har rapporterats.

Pediatrik population

En 3-årig pojke exponerad för en singeldos på 400 mg fick kräkningar, diarré och brist på aptit och en annan 3-årig pojke exponerad för en singeldos på 980 mg fick minskat antal vita blodkroppar och diarré.

I händelse av överdos skall patienten observeras och lämplig understödande behandling skall ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE01

Verkningsmekanism

Imatinib är en lågmolekylär proteinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos Bcr-Abl-tyrosinkinasa (TK) samt flera TK-receptorer: Kit, SCF-receptorn (stamcellsfaktor) som kodas av c-Kit protoonkogen, *discoidin domain receptors* (DDR 1 och DDR2), kolonistimulerande kofaktorreceptorn (CSF-1R) och de trombocytorelaterade tillväxtfaktorreceptorerna alfa och beta (*platelet-derived growth factor receptors alpha and beta*, *PDGFR-alpha and PDGFR-beta*). Imatinib kan också hämma cellulära händelser som är medierade av aktivering av dessa receptorkinaser.

Farmakodynamisk effekt

Imatinib är en proteinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på Bcr-Abl-tyrosinkinasa *in vitro*, på cellulär nivå och *in vivo*. Substansen hämmar proliferation selektivt och inducerar apoptos hos såväl Bcr-Abl-positiva cellinjer som hos färiska leukemiska celler från patienter med Philadelphia-kromosompositiv KML och ALL.

In vivo uppvisar ämnet anti-tumöraktivitet givet som enda agens i djurmodeller med Bcr-Abl-positiva tumörceller.

Imatinib är också en hämmare av receptor-tyrosinkinaser för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (*platelet-derived growth factor*, PDGF), PDGF-R och SCF (stamcellsfaktor), c-Kit och hämmar PDGF- och SCF-medierade cellhändelser. Uppkommen aktivering av PDGF-receptorn eller Abl protein-tyrosinkinaser som en konsekvens av fusion med diverse partnerproteiner eller uppkommen produktion av PDGF har satts i samband med patogenesen av MDS/MPD, HES/CEL och DFSP. Imatinib inhiberar signalering och proliferation av celler som drivs av oreglerad PDGFR och Abl

kinas-aktivitet.

Kliniska studier vid kronisk myeloisk leukemi

Effekten av imatinib baseras på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret samt på progressionsfri överlevnad. Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad.

En stor, internationell, öppen, icke-kontrollerad fas II-studie har genomförts på patienter med Ph+ KML i sjukdomens blastkrisfas. I den kliniska studien var 38 % av patienterna ≥ 60 års ålder och 12 % av patienterna var ≥ 70 års ålder.

Dessutom har pediatrika patienter behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

mg mg mg mg *Myeloisk blastkris*: 260 patienter med myeloisk blastkris inkluderades. 95 (37 %) hade tidigare fått kemoterapi för behandling av antingen accelererad fas eller blastkris ("förbehandlade patienter"), medan 165 (63 %) inte hade fått kemoterapi ("obehandlade patienter"). De första 37 patienterna inledde behandlingen med en dos om 400 mg varefter protokollet ändrades för att medge högre dosering och de återstående 223 patienterna började med 600 mg.

Den primära effektvariabeln var graden av hematologiskt svar, rapporterat antingen som fullständigt hematologisk remission, inga tecken till leukemi (dvs. frånvaro av blaster i märg och perifert blod men utan fullständig remission i perifert blod som vid fullständigt svar) eller återgång till KML i kronisk fas. I denna studie uppvisade 31 % av patienterna ett hematologiskt svar (36 % hos tidigare obehandlade patienter och 22 % hos tidigare behandlade patienter). Svarefrekvensen var också högre hos patienter som behandlades med 600 mg (33 %) än hos patienter som fick 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Den aktuella uppskattningen av medianöverlevnad för tidigare obehandlade och behandlade patienter är 7,7 respektive 4,7 månader.

Tabell 2 Behandlings svar i KML-studie på vuxna

	Studie 0102 38-månaders data Myeloisk blastkris (n = 260)
	% av patienterna (KI ₉₅ %)
Hematologiskt svar ¹	31 % (25,2–36,8)
FHS (fullständigt hematologiskt svar)	8 %
ITL (inga tecken till leukemi)	5 %
ÅTK (återgång till kronisk fas)	18 %
Betydande cytogenetiskt svar ²	15 % (11,2–20,4)
Fullständigt (bekräftat ³) [95 % KI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiellt	8 %
¹Hematologiska svarkriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor): FHS I studie 0102 ($ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$, inga blaster i blod, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom) ITL Samma kriterier som för FHS men $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$ ÅTK < 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever	
²Kriterier för cytogenetiskt svar: Ett betydande svar innefattar både fullständigt och partiellt svar: fullständigt (0 % Ph+-metafaser), partiellt (1–35 %).	

³Fullständigt cytogenetiskt svar bekräftat genom en andra cytogenetisk utvärdering av benmärgen utförd åtminstone en månad efter den ursprungliga benmärgsstudien.

Lymfoid blastkris: Ett begränsat antal patienter rekryterades i fas I-studier (n = 10). Det hematologiska svaret var 70 % med en duration på 2–3 månader.

Pediatrika patienter: Totalt 26 pediatrika patienter < 18 års ålder, med endera KML i kronisk fas (n = 11) eller KML i blastkris eller Ph⁺-akuta leukemier (n = 15) rekryterades till en gradvis dosökande fas I-prövning. Detta var en population av tungt förbehandlade patienter, eftersom 46 % hade tidigare genomgått en benmärgstransplantation, BMT och 73 % kombinationskemoterapi. Patienterna behandlades med doser av imatinib om 260 mg/m²/dag (n = 5), 340 mg/m²/dag (n = 9), 440 mg/m²/dag (n = 7) och 570 mg/m²/dag (n = 5). Av 9 patienter med KML i kronisk fas och tillgängliga cytogenetiska data, uppnådde 4 (44 %) respektive 3 (33 %) ett fullständigt respektive partiellt cytogenetiskt svar, med ett behandlingssvar av BCyS på 77 %.

Totalt 51 barn med nyligen diagnosticerad och obehandlad KML i kronisk fas har skrivits in i en öppen, multicenter, enkelarmad fas II-studie. Patienter behandlades med imatinib om 340 mg/m²/dag, utan avbrott i frånvaro av dosbegränsande toxicitet. Imatinibbehandling inducerar ett snabbt svar hos nyligen diagnosticerade barn med KML med ett FHS om 78 % efter 8 veckors behandling. Den höga graden av FHS åtföljs av utveckling av ett fullständigt cytogenetiskt svar (FCyS) om 65 % vilket är jämförbart med resultaten som observerats hos vuxna. Dessutom observerades ett partiellt cytogenetiskt svar (PCyS) hos 16 % för ett BCyS om 81 %. Majoriteten av patienterna som nådde ett FCyS utvecklade FCyS mellan månaderna 3 och 10 med en median tid till svar baserat på Kaplan-Meier-estimat på 5,6 månader.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för imatinib för alla grupper av den pediatrika populationen för Philadelphiakromosom- (bcr-abl translokation)-positiv kronisk myeloisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Kliniska studier vid Ph+ ALL

Nydiagnostiserade Ph+ ALL: I en kontrollerad studie (ADE10) på induktion av imatinib kontra kemoterapi på 55 nydiagnostiserade patienter som var 55 år och äldre, inducerade imatinib, använt som monoterapi, fullständigt hematologiskt svar i väsentligt högre grad än kemoterapi (96,3 % kontra 50 %; p=0,0001). När räddningsbehandling med imatinib administrerades på patienter som inte svarade på, alternativt svarade dåligt på kemoterapi, ledde detta till att 9 (81,8 %) av 11 patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar. Denna kliniska effekt sammankopplades med högre reduktion av bcr-abl-transkript hos de patienter som behandlats med imatinib än för kemoterapiarmen efter 2 veckors behandling (p =0,02). Samtliga patienter fick imatinib och konsolideringskemoterapi (se Tabell 3) efter induktion och nivåerna av bcr-abl-transkript var identiska för de två armarna vid 8 veckor. Som förväntat på grund av studiens utformning, observerades ingen skillnad i remissionsduration eller sjukdomsfri och total överlevnad, trots att patienter med fullständigt molekyllärt svar och fortsatt minimal resterande sjukdom hade bättre utfall både när det gäller remissionsduration (p =0,01) och sjukdomsfri överlevnad (p =0,02).

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 3) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekyllärt svar (49 av 102 utvärderbara patienter). SFÖ (sjukdomsfri överlevnad) och TÖ (total överlevnad) överskred konstant 1 år och var större än historiska kontroller (SFÖ p< 0,001; TÖ p< 0,0001) i två studier (AJP01 och AUS01).

Tabell 3 Kemoterapibehandling i kombination med imatinib

Studie ADE10	
--------------	--

Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., dagar 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekal, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., dagar 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 tim), dagar 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dagar 22–25, 29–32
Konsolideringsbehandling I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 tim), dagar 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dagar 1–20
Konsolideringsbehandling II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1–5; VM ² 6 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1–5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dagar 1–3, 15–16; VCR 2 mg total dos i.v., dagar 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dagar 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, dagar 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² oral, dagar 1–28; MTX 15 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22
Konsolidering (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 tim), dagar 1–4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dagar 3-5; MTX 15 mg intratekal, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., dagar 3–5; MTX 15 mg intratekal, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1–5; VCR 2 mg i.v., dagar 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dagar 6–7, 13–14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m ² i.v. (1 tim), dagar 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dagar 26–46
Konsolideringsbehandling	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1–5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 tim) dagar 4–5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 5
Studie AJP01	

Induktionsbehandling	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 tim), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dagar 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsolideringsbehandling	Alternerande kemoterapibehandling: högdos kemoterapi med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, och Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 tim), dagar 2-3, i 4 cykler
Underhållsbehandling	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oral, dagar 1-5
Studie AUS01	
Induktions-konsolideringsbehandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dagar 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dagar 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/dag på dagar 1-4 and 11-14, omväxlande med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 tim, q 12 tim), dagar 2-3 (totalt 8 kurer)
Underhållsbehandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskurer inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

Pediatrika patienter: I studie I2301 inkluderades totalt 93 barn, ungdomar och unga patienter (från 1 till 22 års ålder) med Ph+ ALL i en öppen, multicenter, sekventiell kohort, icke randomiserad fas III-studie, och behandlades med imatinib (340 mg/m²/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter induktionsbehandling. Imatinib administrerades intermittent i kohort 1-5, med en ökande behandlingslängd och en tidigare start med imatinib från kohort till kohort; kohort 1 fick den lägsta intensiteten och kohort 5 fick den högsta intensiteten av imatinib (längst behandlingslängd i dagar med en kontinuerlig daglig imatinib-dosering under de första kemoterapibehandlingarna). En kontinuerlig daglig exponering av imatinib tidigt under behandlingen i kombination med kemoterapi i kohort 5-patienter (n = 50) förbättrade den 4-åriga händelsefria överlevnaden (EFS) jämfört med historiska kontroller (n = 120), som fick standardkemoterapi utan imatinib (69,6 % respektive 31,6 %). Den uppskattade 4-åriga totala överlevnaden i kohort 5-patienter var 83,6 % jämfört med 44,8 % i historiska kontroller. 20 av de 50 patienterna (40 %) i kohort 5 fick hematopoetisk stamcellstransplantation.

Tabell 4 Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, IV): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 1 500 efter nadir IT Metotrexat (åldersjusterad): dag 1 ENBART Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 8, 15
Konsolideringsblock 2 (3 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3

	<p>Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 1 ARA-C (3 g/m²/dos q12tim x 4, IV): dagar 2 och 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 4–13 eller tills ANC > 1 500 efter nadir</p>
Reinduktionsblock 1 (3 veckor)	<p>VCR (1,5 mg/m²/dag, IV): dagar 1, 8, och 15 DAUN (45 mg/m²/dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m²/dos q12tim x 4 doser, IV): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2 500 IE/m², IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5–14 eller tills ANC > 1 500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dagar 1–7 och 15–21</p>
Intensifieringsblock 1 (9 veckor)	<p>Metotrexat (5 g/m² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m² vid timme 36, IV; 15 mg/m² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 CPM (300 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 MESNA (150 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27–36 eller tills ANC > 1 500 efter nadir ARA-C (3 g/m², q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6 000 IE/m², IM): dag 44</p>
Reinduktionsblock 2 (3 veckor)	<p>VCR (1,5 mg/m²/dag, IV): dagar 1, 8 och 15 DAUN (45 mg/m²/dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m²/dos q12tim x 4 doser, IV): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2 500 IE/m², IM): dagar 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5–14 eller tills ANC > 1 500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dagar 1–7 och 15–21</p>
Intensifieringsblock 2 (9 veckor)	<p>Metotrexat (5 g/m² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m² vid timme 36, IV; 15 mg/m² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 CPM (300 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 MESNA (150 mg/m²/dag, IV): dagar 22–26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27–36 eller tills ANC > 1 500 efter nadir ARA-C (3 g/m², q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6 000 IE/m², IM): dag 44</p>
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 1–4	<p>MTX (5 g/m² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m² vid timme 36, IV; 15 mg/m² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m²/dag PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m²/dag, PO): dagar 8–28 Metotrexat (20 mg/m²/vecka, PO): dagar 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): dagar 29–33 CPM (300 mg/m², IV): dagar 29–33 MESNA IV dagar 29–33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 34–43</p>
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykel 5	<p>Kraniell bestrålning (Block 5 enbart) 12 Gy i 8 fraktioner för alla patienter som är CNS 1 och CNS2 vid diagnos 18 Gy i 10 fraktioner för patienter som är CNS3 vid diagnos VCR (1,5 mg/m²/dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m²/dag, PO): dagar 11–56 (Avvakta med 6-MP under de 6–10 dagar av kraniell bestrålning som startar på dag 1 av Cykel 5. Starta 6-MP på första dagen efter fullföljd kraniell bestrålning.)</p>

	Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 6–12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 1–56 Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CS = granulocyte colony stimulating factor, VP-16 = etoposid, MTX = metotrexat, IV = intravenös, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = oral, IM = intramuskulär, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginas, PEG-ASP = PEG asparaginas, MESNA = 2-merkaptöetan sulfonat natrium, iii = eller tills MTX nivå är < 0,1 µM, q6tim = var 6:e timme, Gy = Gray

Studie AIT07 var en multicenter, öppen, randomiserad, fas II/III-studie som inkluderade 128 patienter (1 till < 18 år) som behandlats med imatinib i kombination med kemoterapi. Säkerhetsdata från denna studie förefaller vara i enlighet med säkerhetsprofilen för imatinib hos Ph+ ALL patienter.

Recidiverande/refraktär Ph+ ALL: När imatinib användes som monoterapi för patienter med recidiverande/refraktär Ph+ ALL, ledde det till en frekvens på 30 % för hematologiskt svar (9 % fullständig) och en frekvens på 23 % för betydande cytogenetiskt svar för 53 av de 411 patienter som var utvärderbara för svar. (Obs! Av de 411 patienterna behandlades 353 i ett utvidgat accessprogram utan insamlande av primära svarsdata). Mediantiden till progression i den totala populationen på 411 patienter med recidiverande/refraktär Ph+ ALL varierade mellan 2,6 och 3,1 månader. Mediantiden för totalöverlevnad var mellan 4,9 och 9 månader för de 401 utvärderbara patienterna. Data var likartade vid reanalys av enbart patienter vid ålder 55 år eller äldre.

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisar en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen, multicenter, klinisk fas II-studie (studie B2225) utfördes där imatinib testades på olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar sammankopplade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. Denna studie inkluderade 7 patienter med MDS/MPD, som behandlades med imatinib 400 mg dagligen. Tre patienter uppvisade ett FHS (fullständigt hematologiskt svar) och en patient hade ett PHS (partiellt hematologiskt svar). Vid tiden för originalanalysen utvecklade tre av fyra patienter med klarlagt rearrangemang av PDGFR-genen ett hematologiskt svar (2 FHS och 1 PHS). Åldern på dessa patienter varierade från 20 till 72 år.

En observationell registerstudie (L2401) genomfördes för att samla in långsiktiga data om säkerhet och effekt hos patienter med myeloproliferativa neoplasier med rearrangemang av PDGFR-β som behandlades med Imatinib medac. De 23 patienter som ingick i detta register fick Imatinib medac i en daglig dos om 264 mg i median (intervall: 100 till 400 mg) under en medianduration om 7,2 år (intervall 0,1 till 12,7 år). På grund av registrets observationella karaktär fanns hematologiska, cytogenetiska och molekylära data tillgängliga för 22, 9 respektive 17 av de 23 patienter som inkluderats. Vid konservativt antagande att patienter där data saknades inte svarat på behandlingen observerades FHS hos 20 av 23 (87 %) patienter, FCyS hos 9 av 23 (39,1 %) patienter respektive molekylärt svar hos 11 av 23 (47,8 %) patienter. Beräknat utifrån patienter med minst en giltig utvärdering var svarsfrekvensen för FHS, FCyS och molekylärt svar 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) respektive 11/17 (64,7 %).

Ytterligare 24 patienter med MDS/MPD rapporterades i 13 publikationer. 21 patienter behandlades med 400 mg imatinib dagligen, medan de 3 andra patienterna erhöll lägre doser. Hos 11 patienter upptäcktes rearrangemang av PDGFR-genen, varav 9 av dem nådde FHS och 1 PHS. Åldern på dessa patienter varierade från 2 till 79 år. I en nyligen publicerad artikel med uppdaterad information från 6 av dessa 11 patienter klarlades att alla dessa patienter förblev i cytogenetisk remission (intervall 32–38 månader). Samma publikation rapporterade om data från långtidsuppföljning av 12 MDS/MPD-patienter med rearrangemang av PDGFR-genen (5 patienter från studie B2225). Dessa patienter erhöll imatinib under en median av 47 månader (intervall 24 dagar–60 månader). Hos 6 av dessa patienter överstiger nu uppföljningen 4 år. Elva patienter uppnådde snabbt FHS, 10 hade fullständig utläkning

av cytogenetiska abnormiteter och en minskning eller försvinnande av fusionstranskript bestämt med RT-PCR. Hematologiskt och cytogenetiskt svar har kvarstått i median 49 månader (intervall 19–60) respektive 47 månader (intervall 16–59). Den sammantagna överlevnaden är 65 månader sedan diagnos (intervall 25–234). Imatinib givet till patienter utan den genetiska translokationen resulterar vanligen inte i någon förbättring.

Det finns inga kliniska studier hos barnpatienter med MDS/MPD. Fem (5) patienter med MDS/MPD associerat med rearrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i fyra publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 3 månader till 4 år och imatinib gavs i en dos om 50 mg dagligen eller doser från 92,5 till 340 mg/m² dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, cytogenetiskt svar och/eller kliniskt svar.

Kliniska studier vid HES/CEL

En öppen, multicenter, klinisk fas II-studie (studie B2225) som testade imatinib hos olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar förknippade med Abl, Kit eller PDGFR-proteintyrosinkinaser genomfördes. I denna studie behandlades 14 patienter med HES/CEL med 100 mg till 1 000 mg imatinib dagligen. Ytterligare 162 patienter med HES/CEL, rapporterade i 35 publicerade fallrapporter och fallserier erhöll imatinib i doser om 75 mg till 800 mg dagligen. Cytogenetiska abnormiteter utvärderades hos 117 av den totala populationen om 176 patienter. Hos 61 av dessa 117 patienter identifierades FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas. Ytterligare fyra patienter med HES var positiva för FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas i 3 andra publicerade rapporter. Alla 65 patienter som var positiva för FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas uppnådde ett FHS (fullständigt hematologiskt svar) som bibehölls i flera månader (intervall från 1+ till 44+ månader uteslutna vid datum för rapportering). Som rapporterats i en nyligen utgiven publikation, uppnådde 21 av dessa 65 patienter en fullständig cytogenetisk remission med en medianuppföljning på 28 månader (intervall 13–67 månader). Åldern på dessa patienter varierade från 25 till 72 år. Dessutom rapporterade prövorna i fallrapporterna om förbättringar i symtomatologi och andra abnorma organ dysfunktioner. Förbättringar i organsystemen rapporterades för hjärta, nervsystemet, hud/subkutan vävnad, andningsvägar/bröstkorg/mediastinum, muskuloskeletala systemet/bindväv/blodkärl och magtarmkanalen.

Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med HES/CEL. Tre (3) patienter med HES/CEL associerat med rearrangemang av PDGFR-genen har rapporterats i tre publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 2 till 16 år och imatinib gavs i en dos om 300 mg/m² dagligen och doser från 200 till 400 mg dagligen. Alla patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar, fullständigt cytogenetiskt svar och/eller fullständigt molekyllärt svar.

Kliniska studier vid DFSP

En öppen, multicenter, klinisk fas II-studie (studie B2225) utfördes på 12 patienter med DFSP som behandlades med imatinib 800 mg dagligen. Åldrarna hos DFSP-patienterna sträckte sig från 23 till 75 år; DFSP var metastatisk, lokalt återkommande efter initial resektiv kirurgi och bedömd ej vara mottaglig för ytterligare resektiv kirurgi vid tidpunkten för inträde i studien. Primärt kännetecknen för effekt baserades på objektiv svarsfrekvens. Av de 12 inskrivna patienterna svarade 9, en fullständigt och 8 partiellt. Tre av de partiellt svarande blev senare sjukdomsfria genom kirurgi. Behandlingstiden i studie B2225 var i median 6,2 månader, med 24,3 månader som maximal tid. Ytterligare 6 DFSP-patienter som behandlades med imatinib rapporterades i 5 publicerade fallrapporter, deras åldrar sträckte sig från 18 månader till 49 år. De vuxna patienterna som rapporterats i den publicerade litteraturen behandlades med antingen 400 mg (4 fall) eller 800 mg (1 fall) imatinib dagligen. Den pediatrika patienten fick 400 mg/m²/dag, vilket senare ökades till 520 mg/m²/dag. Fem (5) patienter svarade, 3 patienter fullständigt och 2 partiellt. Mediantiden för behandling i den publicerade litteraturen sträckte sig mellan 4 veckor och mer än 20 månader. Translokation t(17:22)[q22;q13], eller dess genprodukt, förekom hos nästan alla patienter som svarade på imatinibbehandling.

Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med DFSP. Fem (5) patienter med rearrangemang av DFSP- och PDGFR-generna har rapporterats i 3 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från nyfödda till 14 år och imatinib gavs i en dos om 50 mg dagligen eller doser från 400 till 520 mg/m² dagligen. Alla patienter uppnådde partiellt och/eller fullständigt svar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats i dosintervallet 25 till 1 000 mg. Den farmakokinetiska profilen i plasma analyserades dag 1 och antingen dag 7 eller dag 28, då den genomsnittliga plasmakoncentrationen hade nått steady state.

Absorption

Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för imatinib var 98 %. Det var hög variabilitet mellan patienter för AUC-värden i plasma för imatinib efter en peroral dos. När dosen ges tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll reduceras absorptionen för imatinib obetydligt (11 % minskning i C_{max} och förlängning av t_{max} med 1,5 timmar), med en liten minskning av AUC (7,4 %) jämfört med under fasta. Effekten av tidigare gastrointestinal kirurgi på imatinibabsorption har inte undersökts.

Distribution

Vid kliniskt relevanta koncentrationer av imatinib är bindningen till plasmaproteiner cirka 95 % på basis av försök *in vitro*, huvudsakligen till albumin och surt alfa-glykoprotein (orosomukoid) och med liten bindning till lipoprotein.

Metabolism

Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten hos människa är det N-demetylerade piperazinderivatet, som uppvisar en liknande effekt *in vitro* som modersubstansen. Plasma-AUC för denna metabolit är bara 16 % av AUC för imatinib. Plasmaproteinbindningen av den N-demetylerade metaboliten liknar den för modersubstansen.

Imatinib och N-demetylm metaboliten svarade tillsammans för cirka 65 % av den cirkulerande radioaktiviteten ($AUC_{(0-48 \text{ tim})}$). Den resterande cirkulerande radioaktiviteten utgjordes av ett antal smärre metaboliter.

Resultaten *in vitro* visade att CYP3A4 var det huvudsakliga humana P450-enzymet som katalyserar biotransformeringen av imatinib. Av ett antal tänkbara läkemedel (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroxiurea, norfloxacin, penicillin V) var det endast erytromycin (IC_{50} 50 μ M) och flukonazol (IC_{50} 118 μ M) som uppvisade en hämning av imatinibmetabolismen som kunde vara kliniskt relevant (se avsnitt 4.5).

Imatinib visades *in vitro* vara en kompetitiv hämmare av substratmarkörer för CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4/5. K_i -värden i humana levermikrosomer var 27, 7,5 respektive 7,9 μ mol/l. Maximala plasmakoncentrationsvärden av imatinib hos patienter är 2–4 μ mol/l. Följaktligen är en hämning av CYP2D6- och/eller CYP3A4/5-medierad metabolism möjlig av samtidigt givna läkemedel. Imatinib interfererade inte med biotransformeringen av 5-fluorouracil, men det hämmade paklitaxels metabolism, som ett resultat av en kompetitiv hämning av CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Detta K_i -värde är mycket högre än de förväntade plasmanivåerna av imatinib hos patienter. Följaktligen förväntas ingen interaktion vid samtidig administrering av 5-fluorouracil eller paklitaxel och imatinib.

Eliminering

Baserat på återvinningen av substans(er) efter en peroralt tillfört 14 C-märkt dos av imatinib, återfanns cirka 81 % av dosen inom 7 dagar, dels i faeces (68 % av dosen), dels i urinen (13 % av dosen). Oförändrat imatinib utgjorde 25 % av dosen (5 % i urin, 20 % i faeces), och övrigt är metaboliter.

Farmakokinetik i plasma

Hos friska frivilliga och efter peroral tillförsel var $t_{1/2}$ ungefär 18 timmar, vilket indikerar att dosering en gång dagligen är lämplig. Ökningen av genomsnittlig AUC med ökande dos var linjär och dosproportionerlig i intervallet 25–1 000 mg imatinib efter peroral tillförsel. Imatinibs kinetiska egenskaper ändrades inte vid upprepad dosering och ackumuleringen var 1,5–2,5 gånger vid steady state och dosering en gång dagligen.

Farmakokinetik i populationen

En farmakokinetisk analys i en population av KML-patienter visar på en mindre effekt av ålder på distributionsvolymen (12 % ökning hos patienter > 65 år). Denna förändring bedöms inte vara kliniskt signifikant. Effekten av kroppsvikt på clearance av imatinib är sådan att för en patient som väger 50 kg förväntas genomsnittlig clearance vara 8,5 l/timme, medan en patient som väger 100 kg förväntas ha ökad clearance motsvarande 11,8 l/timme. Dessa förändringar anses inte vara tillräckligt stora för att motivera en dosjustering på grundval av kroppsvikt. Det föreligger ingen effekt av kön på imatinibs kinetiska egenskaper.

Farmakokinetik hos pediatrika patienter

Liksom hos vuxna patienter, absorberades imatinib snabbt efter oral administrering hos pediatrika patienter i både fas I- och fas II-studier. Dosering till pediatrika patienter med 260 respektive 340 mg/m²/dag uppnådde liknande exponering som doser om 400 mg respektive 600 mg till vuxna patienter. Jämförelsen av AUC₍₀₋₂₄₎ vid dag 8 och dag 1 vid dosnivån 340 mg/m²/dag uppdagade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

Baserat på en farmakokinetisk analys i en sammanslagen population av pediatrika patienter med hematologiska rubbningar (KML, Ph+ ALL eller andra hematologiska rubbningar som behandlats med imatinib), ökar clearance av imatinib med ökad kroppsyta (BSA). Efter korrigering av BSA-effekten hade inte annan demografi såsom ålder, kroppsvikt och body mass index kliniskt signifikanta effekter på exponeringen av imatinib. Analysen bekräftar att exponeringen av imatinib hos pediatrika patienter som fick 260 mg/m² en gång dagligen (överskred ej 400 mg en gång dagligen) eller 340 mg/m² en gång dagligen (överskred ej 600 mg en gång dagligen) var likartad med den hos vuxna patienter som fick imatinib 400 mg eller 600 mg en gång dagligen.

Organfunktionsnedsättning

Imatinib och dess metaboliter utsöndras inte signifikant via njurarna. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion tycks ha högre plasmaexponering än patienter med normal njurfunktion. Ökningen är cirka 1,5 till 2 gånger, vilket motsvarar en 1,5 gånger ökning av plasma-AGP, till vilket imatinib binder starkt. Clearance av fritt aktivt imatinib är förmodligen likartad för patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion eftersom utsöndring via njuren endast i mindre utsträckning står för eliminationen av imatinib (se avsnitten 4.2 och 4.4).

Trots att resultaten från de farmakokinetiska analyserna visade att det finns en betydande variation mellan individer, ökade inte medelxponeringen för imatinib hos patienter med varierande grad av leverfunktionsrubbning jämfört med patienter med normal leverfunktion (se avsnitten 4.2, 4.4 och 4.8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Utvärdering av den prekliniska säkerheten för imatinib har gjorts på råtta, hund, apa och kanin.

Toxicitetsstudier vid upprepad dosering uppvisade milda till måttliga hematologiska förändringar hos råtta, hund och apa, samt benmärgsförändringar hos råtta och hund.

Hos råtta och hund var levern målorgan. Milda till måttliga transaminasstegringar och en liten minskning i kolesterol, triglycerider samt totala protein- och albuminvärden observerades hos båda djurarterna. Inga histopatologiska förändringar kunde ses i rättlever. Allvarlig levertoxicitet observerades hos hundar som behandlats i 2 veckor, med förhöjda leverenzymmer, hepatocellulär nekros, gallgångsnekros och gallgångshyperplasi.

Njurtoxicitet observerades hos apor som behandlats i 2 veckor, med fokal mineralisering och utvidgning av njurtubuli och tubulär nefros. Ökat ureakväve i blod (BUN) och kreatinin observerades hos flera av dessa djur. Hos råtta observerades hyperplasi av epitelet i njurpapillen och i urinblåsan vid doser > 6 mg/kg i 13-veckorsstudien, utan några förändringar i serum- eller urinparametrar. En ökad frekvens av opportunistiska infektioner observerades vid kronisk behandling med imatinib.

I en 39-veckorsstudie på apa, kunde inget NOAEL (nivån för ingen observerad toxisk effekt) bestämmas vid den lägsta dosen 15 mg/kg, ungefär en tredjedel av den maximala dosen om 800 mg/dag till människa baserat på kroppsytan. Behandlingen innebar en försämring av de normalt undertryckta malariainfektionerna hos dessa djur.

Imatinib ansågs inte vara genotoxiskt när det testades i ett bakteriecelltest *in vitro* (Amestest), ett mammaliecellstest (muslymfom) *in vitro* och ett råttmikronukleustest *in vivo*. Positiva genotoxiska effekter avseende klastogenicitet (kromosomavvikelser) erhöles i ett mammaliecellstest *in vitro* (*Chinese hamster ovary*) i närvaro av metabolisk aktivering vid en koncentration på 125 µg/ml. Två intermediärer från tillverkningsprocessen, som också finns i den färdiga produkten, är positiva för mutagenes i Amestestet. En av dessa intermediärer var även positiv i muslymfomtestet.

I en fertilitetsstudie på hanrättor som doserades 70 dagar innan parning, minskade testikel- och bitestikelvikten och procentandelen rörliga spermier vid 60 mg/kg, ungefär lika med den maximala kliniska dosen av 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Detta sågs inte vid doser \leq 20 mg/kg. En lätt till måttlig minskning i spermatogenes observerades hos hund vid orala doser \geq 30 mg/kg. När honrättor doserades 14 dagar innan parning och till dräktighetsdag 6, sågs ingen effekt på parning eller antal dräktiga honor. Vid doser på 60 mg/kg hade honrättorna en signifikant spontanförlost av foster och ett reducerat antal levande foster. Detta sågs inte vid doser \leq 20 mg/kg.

I en oral, pre- och postnatal utvecklingsstudie på rättor, noterades en röd vaginal flytning hos gruppen med 45 mg/kg/dag på endera dräktighetsdagen 14 eller 15. Vid samma dos, ökade antalet dödfödda ungar liksom de som avled mellan postpartumdag 0 och 4. Hos F₁-avkomman, vid samma dosnivå, minskade medelkroppsvikten från födsel till avlivning och antalet kullar som uppnådde kriterier för preputial separering minskade något. F₁-fertilitet påverkades inte, medan ett ökat antal resorptioner och ett ökat antal levande foster noterades med 45 mg/kg/dag. NOEL (nivån för ingen observerad effekt) för både moderdjurens och F₁-generationen var 15 mg/kg/dag (en fjärdedel av den maximala dosen till människa om 800 mg).

Imatinib var teratogent hos råtta när det gavs under organogenesen vid doser \geq 100 mg/kg, ungefär lika med den maximala kliniska dosen av 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Teratogena effekter omfattade exencefali eller encefaloceli, frånvarande/minskat frontal- och frånvarande parietalben. Dessa effekter sågs inte vid doser \leq 30 mg/kg.

Utvecklingstoxikologistudien på juvenil råtta (dag 10 till 70 postpartum) uppdagade inga nya målorgan med hänsyn till de kända målorganen på vuxna rättor. För den högsta rekommenderade dosen på 340 mg/m² i toxikologistudien på juvenil råtta observerades effekter på tillväxt, försening av vaginal öppning och preputial separation vid cirka 0,3 till 2 gånger den genomsnittliga pediatrika exponeringen. Dessutom observerades mortaliteten hos juvenila djur (kring den period djur slutar dia) vid cirka 2 gånger den genomsnittliga pediatrika exponeringen för den högsta rekommenderade dosen på 340 mg/m².

I den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råtta resulterade administrering av imatinib med 15, 30 och 60 mg/kg/dag i en statistiskt signifikant reduktion av livslängden hos hannar vid 60 mg/kg/dag och honor vid \geq 30 mg/kg/dag. Histopatologisk undersökning av avlidna djur visade på kardiomyopati (båda könen), kronisk progressiv nefropati (honor) och papillom i preputiala körtlar som huvudorsak till död eller orsak till avlivning. Målorgan för neoplastiska förändringar var njurar, urinblåsa, urinrör, preputiala och klitorala körtlar, tunntarm, bisköldkörtlar, binjurekörtlar och icke-glandulär magsäck.

Papillom/karcinom i preputiala och klitorala körtlar noterades från 30 mg/kg/dag och uppåt, vilket utgör ungefär 0,5 respektive 0,3 gånger den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag och 0,4 gånger den dagliga exponeringen hos pediatrika patienter (baserat på AUC) vid 340 mg/m²/dag. NOEL var 15 mg/kg/dag. Njuradenom och -karcinom, urinblåse- och urinrörspapillom, tunntarmsadenokarcinom, bisköldkörteladenom, benigna och maligna medullära tumörer i binjuror och papillom eller karcinom i icke-glandulär magsäck noterades vid

60 mg/kg/dag, vilket utgör ungefär 1,7 eller 1 gång den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag, och 1,2 gånger den dagliga exponeringen hos pediatrika patienter (baserat på AUC) vid 340 mg/m²/dag. NOEL var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen bakom och betydelsen av dessa fynd i karcinogenicitetsstudien på råttor för människor är ännu inte klarlagda.

Icke-neoplastiska förändringar som inte identifierats i tidigare prekliniska studier var i det kardiovaskulära systemet, bukspottkörtel, endokrina organ och tänder. De viktigaste förändringarna innefattade hjärthypertrofi och dilatation, vilket hos vissa djur gav symtom på hjärtinsufficiens.

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Krospovidon (typ A)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin

Järnoxid, gul (E172)

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172)

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Kapselinnehåll

Krospovidon (typ A)

Laktosmonohydrat

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatin

Järnoxid, gul (E172)

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, svart (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Blister av PA-aluminium/PVC/aluminium.
Förpackningen innehåller 60 hårda kapslar.

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar
Blister av PA-aluminium/PVC/aluminium.
Förpackningen innehåller 30 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar
EU/1/13/876/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 september 2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Imatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

60 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/876/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imatinib medac 100 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Imatinib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje hård kapsel innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.
Se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

30 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/876/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imatinib medac 400 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

<Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.>

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar
Imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

medac GmbH

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Bipacksedel: Information till användaren

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar

Imatinib medac 400 mg hårda kapslar

Imatinib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Imatinib medac är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib medac
3. Hur du tar Imatinib medac
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imatinib medac ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Imatinib medac är och vad det används för

Imatinib medac är ett läkemedel som innehåller en aktiv substans som kallas imatinib. Läkemedlet verkar genom att hämma tillväxten av onormala celler vid sjukdomarna listade nedan. Dessa omfattar vissa typer av cancer.

Imatinib medac är en behandling för vuxna och barn och ungdomar för:

- **KML (kronisk myeloisk leukemi) vid blastkris.** Leukemi är en cancersjukdom i de vita blodkropparna. Dessa vita blodkroppar hjälper vanligen kroppen att bekämpa infektioner. Kronisk myeloisk leukemi är en form av leukemi där vissa onormala vita blodkroppar (så kallade myeloida celler) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib medac hämmar tillväxten av dessa celler. Blastkris är det mest avancerade stadiet av denna sjukdom.
- **Philadelphia-kromosompositiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi är en cancer i de vita blodkropparna. Dessa vita blodkroppar hjälper normalt kroppen att bekämpa infektion. Akut lymfoblastisk leukemi är en form av leukemi vid vilken vissa onormala, omogna vita blodkroppar (så kallade lymfoblaster) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib medac hämmar tillväxten av dessa celler.

Imatinib medac är även en behandling för barn och ungdomar för:

- Nydiagnostiserad KML för vilken benmärgstransplantation inte anses som en förstahandsbehandling.
- KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling eller i accelererad fas. Accelererad fas är en intermediär fas mellan den kroniska fasen och inledningen av blastkrisen. Accelererad fas anses vara den första manifestationen av terapieresistens.

Imatinib medac är även en behandling för vuxna för:

- **MDS/MPD (myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar).** Dessa utgör en grupp av

blodsjukdomar vid vilka vissa blodceller börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib medac hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undergrupp av dessa sjukdomar.

- **HES (hypereosinofilt syndrom) och/eller CEL (kronisk eosinofil leukemi).** Dessa är blodsjukdomar i vilka vissa blodceller (så kallade eosinofiler) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib medac hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undergrupp av dessa sjukdomar.
- **DFSP (dermatofibrosarkom protuberans).** DFSP är en cancer i vävnaden under huden i vilken vissa celler börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib medac hämmar tillväxten av dessa celler.

I resten av denna bipacksedel kommer förkortningarna att användas då man pratar om dessa sjukdomar.

Fråga din läkare om du har några frågor om hur detta läkemedel verkar eller varför detta läkemedel har skrivits ut till dig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib medac

Imatinib medac kommer bara att ordineras till dig av läkare med medicinsk erfarenhet av att behandla olika typer av blodcancer eller solida tumörer.

Följ din läkares alla instruktioner noggrant, även om dessa kan avvika från den allmänna informationen i denna bipacksedel.

Ta inte Imatinib medac:

- om du är allergisk mot imatinib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om detta gäller dig, **ta inte Imatinib medac utan meddela din läkare.**

Om du tror att du kan vara allergisk men inte är säker, fråga din läkare ytterligare om råd.

Varningar och försiktighetsmått

Tala med läkare innan du tar Imatinib medac:

- om du har eller har haft en lever-, njur- eller hjärtsjukdom.
- om du tar läkemedlet levotyroxin pga. att din sköldkörtel har tagits bort.
- om du någonsin haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion. Skälet till detta är att Imatinib medac kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

Om något av detta stämmer in på dig, **tala om det för din läkare innan du tar Imatinib medac.**

Vid behandling med Imatinib medac meddela din läkare omedelbart om du snabbt ökar i vikt. Imatinib medac kan göra att din kropp binder vätska (kraftig vätskeretention).

När du tar Imatinib medac kommer din läkare regelbundet kontrollera om läkemedlet fungerar. Du kommer också att lämna blodprover och vägas regelbundet.

Barn och ungdomar

Imatinib medac är även en behandling för barn och ungdomar med KML. Det finns ingen erfarenhet från barn med KML under 2 år. Det finns begränsad erfarenhet från barn och ungdomar med Ph+ ALL.

En del barn och ungdomar som tar Imatinib medac kan växa långsammare än normalt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera din tillväxt.

Andra läkemedel och Imatinib medac

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana (t.ex. paracetamol) och även växtbaserade läkemedel (t.ex. johannesört). Vissa läkemedel kan ha inverkan på Imatinib medacs effekt när de tas tillsammans. De kan öka eller minska effekten hos Imatinib medac och antingen leda till mer biverkningar eller till att göra Imatinib medac mindre effektivt. Imatinib medac kan göra samma sak mot vissa andra läkemedel.

Tala om för läkare om du använder läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar.

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.
- Imatinib medac rekommenderas inte under graviditet såvida det inte är nödvändigt då det kan skada ditt barn. Din läkare kommer att diskutera möjliga risker med att ta Imatinib medac under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen.
- Amma inte under behandling med Imatinib medac då det finns begränsad information om distributionen av imatinib i bröstmjölk.
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib medac rekommenderas att rådgöra med sin läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr eller trött eller få dimsyn när du använder detta läkemedel. Om detta sker, kör då inte bil och använd inte verktyg eller maskiner förrän du känner dig bra igen.

Imatinib medac innehåller laktosmonohydrat

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Imatinib medac

Din läkare har ordinerat Imatinib medac för att du lider av en allvarlig sjukdom. Imatinib medac kan hjälpa dig att bekämpa detta tillstånd.

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Det är viktigt att du gör det så länge din läkare, apotekspersonalen eller sjuksköterskan säger att du ska göra det. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Sluta inte att ta Imatinib medac om inte din läkare säger åt dig att göra det. Om du inte kan ta läkemedlet enligt din läkares ordination eller om du känner att du inte behöver det längre, kontakta omedelbart din läkare.

Hur mycket Imatinib medac skall man ta?

Användning för vuxna

Din läkare informerar dig om exakt hur många kapslar Imatinib medac du skall ta.

Den vanliga startdosen vid behandling för KML vid blastkris är 600 mg som tas som 6 kapslar på 100 mg (eller 1 kapsel på 400 mg plus 2 kapslar på 100 mg) **en** gång om dagen,

Din läkare kan förskriva en högre eller lägre dos beroende på hur du svarar på behandlingen. Om din dagliga dos är 800 mg skall du ta 1 kapsel på 400 mg på morgonen och 1 kapsel på 400 mg på kvällen.

- **Om du behandlas för Ph+ ALL:**
är startdosen 600 mg som tas som 6 kapslar på 100 mg (eller 1 kapsel på 400 mg plus 2 kapslar på 100 mg) **en** gång dagligen.

- **Om du behandlas för MDS/MPD:**
är startdosen 400 mg som tas som 1 kapsel på 400 mg **en** gång dagligen.
- **Om du behandlas för HES/CEL:**
är startdosen 100 mg som tas som 1 kapsel på 100 mg **en** gång dagligen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som 1 kapsel på 400 mg **en** gång dagligen, beroende på hur du svarar på behandlingen.
- **Om du behandlas för DFSP:**
är dosen 800 mg per dygn som tas som 1 kapsel på 400 mg på morgonen och 1 kapsel på 400 mg på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

Din läkare informerar dig om hur många kapslar Imatinib medac som ska ges till ditt barn. Mängden Imatinib medac som ges är beroende av ditt barns tillstånd, kroppsvikt och längd. Den totala dagliga dosen till barn och ungdomar skall inte överstiga 800 mg vid KML och 600 mg vid Ph-positiv ALL. Behandlingen kan antingen ges till ditt barn som en engångsdos eller alternativt kan den dagliga dosen ges vid två olika tillfällen (hälften på morgonen och hälften på kvällen).

När och hur skall man ta Imatinib medac?

- **Ta Imatinib medac i samband med en måltid.** Det hjälper till att skydda mot magproblem när du tar Imatinib medac.
- **Svälj kapslarna hela med ett stort glas vatten.** Öppna inte eller krossa kapslarna, såvida du inte har svårigheter att svälja (t.ex. hos barn).
- Om du inte kan svälja kapslarna kan du öppna dem och hålla pulvret i ett glas icke kolsyrat mineralvatten eller äppeljuice.
- Om du är en gravid kvinna eller en kvinna i fertil ålder, som försöker öppna kapslarna åt ditt barn eller någon annan patient som har svårt att svälja, skall du vara uppmärksam på att hantera innehållet varsamt och undvika hud- eller ögonkontakt eller inandning. Händerna skall tvättas omedelbart efter hantering av öppnade kapslar.

Hur länge skall man ta Imatinib medac?

Fortsätt att ta Imatinib medac varje dag så länge din läkare säger åt dig att göra det.

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib medac

Kontakta din läkare **omedelbart** om du av misstag tagit för många kapslar. Du kan behöva medicinsk vård. Ta med dig läkemedelsförpackningen.

Om du har glömt att ta Imatinib medac

- Om du har glömt att ta en dos, tag den så snart du kommer ihåg. Hoppa däremot över missad dos om det snart är dags att ta nästa dos.
- Fortsätt därefter med ditt normala schema.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. De är vanligtvis av lätt till måttlig svårighetsgrad.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga. Meddela din läkare omedelbart om du får några av följande:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer) **eller vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Snabb viktökning. Imatinib medac kan göra så att din kropp binder vatten (svår vätskeretention).
- Tecken på infektion, t.ex. feber, frossbrytningar, ont i halsen eller sår i munnen. Imatinib medac kan leda till minskning av antalet vita blodkroppar så att du lättare kan få infektioner.
- Plötsliga blödningar eller sår (när du inte har skadat dig).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer) **eller sällsynta** (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- Bröstmärta, oregelbunden hjärtrytm (tecken på hjärtproblem).
- Hosta, svårigheter att andas eller smärtsam andning (tecken på lungproblem).
- Känna sig snurrig, yrsel eller svimning (tecken på lågt blodtryck).
- Illamående, med minskad aptit, mörk urin, gulfärgning av hud eller ögon (tecken på leverproblem).
- Hudutslag, rodnad med blåsor på läppar, ögon, hud eller mun, flagning av huden, feber, upphöjda röda eller lila hudområden, klåda, brännande känsla, utslag med små varfyllda blåsor (tecken på hudproblem).
- Svår buksmärta, blod i uppkastning, avföring eller urin, svartfärgad avföring (tecken på magtarmsjukdom).
- Kraftig urinminskning, törst (tecken på njurproblem).
- Illamående, med diarré och kräkningar, buksmärta eller feber (tecken på tarmproblem).
- Svår huvudvärk, svaghet eller förlamning i ben eller ansikte, svårighet att prata, plötslig medvetlöshet (tecken på problem i nervsystemet så som blödning eller svullnad i skalle/hjärna).
- Blekhet, trötthet och andfåddhet med mörk urin (tecken på låg nivå av röda blodkroppar).
- Ögonsmärta eller försämrad syn, blödning i ögon.
- Smärta i höfterna eller svårighet att gå.
- Domnade eller kalla tår och fingrar (tecken på Raynauds syndrom).
- Plötslig svullnad och rodnad i hud (tecken på en hudinfektion som kallas celluliter).
- Hörsvårigheter.
- Muskelsvaghet och muskelkramp med onormal hjärtrytm (tecken som tyder på förändringar i mängden kalium i ditt blod).
- Tendens att få blåmärken.
- Magsmärta, med illamående.
- Muskelkramp med feber, röd-brun urin, smärta eller svaghet i dina muskler (tecken på muskelproblem).
- Bäckensmärta ibland med illamående och kräkningar, med oväntad vaginalblödning, yrsel eller svimning på grund av lågt blodtryck (tecken på problem med äggstockar eller livmoder).
- Illamående, andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, grumlig urin, trötthet och/eller ledbesvär associerat med onormala laboratorievärden (t.ex. höga kalium-, urinsyra- och kalciumnivåer, samt låga fosfornivåer i blodet).

Här rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

- Kombination av svåra utbredda hudutslag, illamående, feber, höga nivåer av vissa vita blodkroppar eller gul hud eller ögon (tecken på gulsot) med andfåddhet, bröstsmärta/obehag, kraftigt minskad urinproduktion och känsla av törst etc. (tecken på behandlingsrelaterad allergisk reaktion).
- Kronisk njursvikt.

Meddela omedelbart din läkare om du får något av ovanstående.

Andra biverkningar kan omfatta:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- Huvudvärk eller trötthet.
- Illamående, kräkningar, diarré eller matsmältningsbesvär.
- Hudutslag.
- Muskelkramper eller smärta i leder, muskler eller skelett under behandling med Imatinib medac eller efter du har slutat ta Imatinib medac.
- Svullnad runt leder eller uppsvullna ögon.
- Viktuppgång.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- Brist på aptit, viktnedgång eller smakstörningar.
- Yrsel eller svaghet.
- Sömnproblem (insomnia).
- Rinnande ögon med klåda, rodnad och svullnad (bindhinneinflammation), vätskande ögon eller dimsyn.
- Näsblödning.
- Buksmärta eller utspänd buk, väderspänning, halsbränna, förstoppning.
- Klåda.
- Övontat kraftigt håravfall eller uttunning av håret.
- Domningar i händer och fötter.
- Sår i munnen.
- Ledsmärta med svullnad.
- Muntorrhet, torr hud eller torra ögon.
- Minskad eller ökad känslighet i huden.
- Heta blodvallningar, frossa eller nattsvettning.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data):

- Rodnad och/eller svullnad i handflatorna och på fotsulorna som kan vara åtföljt av en stickande känsla eller brännande smärta.
- Långsam tillväxt hos barn och ungdomar.
- Återkomst (reaktivering) av hepatit B-infektion när du tidigare haft hepatit B (en leverinfektion).

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Imatinib medac ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 30 °C.

Användes inte om någon förpackning är skadad eller visar tecken på att ha öppnats eller hanterats på annat otillbörligt sätt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat).
Varje 100 mg hård kapsel med Imatinib medac innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).
Varje 400 mg hård kapsel med Imatinib medac innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).
- Övriga innehållsämnen är krosprovidon (typ A), laktosmonohydrat och magnesiumstearat.
Kapselskalet (för 100 mg kapsel) består av gelatin, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).
Kapselskalet (för 400 mg kapsel) består av gelatin, gul järnoxid (E172), titandioxid (E171), röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib medac 100 mg hårda kapslar är gelatinkapslar i storlek 3 med orange kropp och hätta.
Imatinib medac 400 mg hårda kapslar är gelatinkapslar i storlek 00 med gulbrun kropp och hätta.
Imatinib medac 100 mg kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 60 kapslar i blister.
Imatinib medac 400 mg kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 30 kapslar i blister.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats

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