

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki
Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki
Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylk

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af imatinibi (sem mesilat).

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylk

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

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylk

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki (hylki).

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylk

Hart hylki af stærð 3 með ljósgulan efri hluta og gulan neðri hluta merktan „50 mg“ með svörtu bleki.

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylk

Hart hylki af stærð 1 með ljósappelsínugulan efri hluta og ljósappelsínugulan neðri hluta merktan „100 mg“ með svörtu bleki.

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylk

Hart hylki af stærð 00 með ógagnsæjan appelsínugulan efri hluta og neðri hluta merktan „400 mg“ með svörtu bleki.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Imatinib Actavis er ætlað til meðferðar hjá

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

- fullorðnum sjúklingum með langt gengið rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (chronic eosinophilic leukaemia [CEL]) með FIP1L1-PDGFR α endurröðun.

Áhrif imatinibs á niðurstöðu beinmergsskipta hafa ekki verið staðfest.

Imatinib Actavis er ætlað til

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Skammtar við CML hjá fullorðnum sjúklingum

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

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

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

Skammtar við CML hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m²). Mælt er með skammtinum 340 mg/m² á sólarhring handa börnum með CML í stöðugum fasa og í langt gengnum fasa (ekki má nota stærri skammt en 800 mg á sólarhring). Gefa má lyfið í einum skammti á dag eða skipta sólarhringsskammtinum í tvennt – einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Skammtaráðleggingarnar eru þessa stundina byggðar á fáum börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum undir 2 ára aldri.

Íhuga má aukningu skammta úr 340 mg/m² daglega í 570 mg/m² daglega (þó má ekki fara yfir heildarskammtinn 800 mg) hjá börnum ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkýrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi

staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við Ph+ ALL hjá fullorðnum sjúklingum

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

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

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

Skammtar við Ph+ ALL hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með Ph+ ALL (ekki má nota stærri skammt en 600 mg á sólarhring).

Skammtar við MDS/MPD

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

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

Skammtar við HES/CEL

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 100 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með HES/CEL.

Íhuga má að stækka skammtinn úr 100 mg í 400 mg hafi ekki komið fram aukaverkanir, ef mat á sjúklingunum leiðir í ljós ófullnægjandi svörun við meðferðinni.

Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur ávinning af henni.

Skammtar við DFSP

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

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

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

Ef bílirúbín hækkar $> 3 \times$ eðlileg efri mörk (institutional upper limit of normal, IULN) eða ef lifrartransamínasar hækka $> 5 \times$ IULN á að bíða með imatinib þar til gildi bílirúbíns eru orðin $< 1,5 \times$ IULN og gildi transamínasa eru orðin $< 2,5 \times$ IULN. Þá má halda meðferð með imatinibi áfram með minni sólarhringsskömmum. Hjá fullorðnum ætti að minnka skammtana úr 400 í 300 mg eða úr 600 mg í 400 mg, eða úr 800 mg í 600 mg og hjá börnum úr 340 í 260 mg/m^2 /sólarhring.

Aukaverkanir sem tengjast blóðmynd

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

Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð:

HES/CEL (upphafsskammtur 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram).
MDS/MPD (upphafsskammtur 400 mg) HES/CEL (við 400 mg skammt)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 300 mg.
Stöðugur fasi CML hjá börnum (við skammtinn 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 260 mg/m².
Bráðafasi CML og Ph+ ALL (upphafsskammtur 600 mg)	ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $10 \times 10^9/l$	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt imatinibs í 400 mg. 3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 300 mg. 4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með 300 mg.
Hröðunarfasi CML og bráðafasi, hjá börnum, (upphafsskammtur 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $10 \times 10^9/l$	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt imatinibs í 260 mg/m². 3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 200 mg/m².

		4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með 200 mg/m ² .
DFSP (við 800 mg skammt)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með 600 mg skammti af imatinibi. 3. Verði ANC aftur $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur $< 50 \times 10^9/l$ skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 400 mg.
ANC = heildarfjöldi daufkyrninga ^a kemur fyrir eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð		

Sérstakir sjúklingahópar

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

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

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

Flokkun skerðingar á lifrarstarfsemi:

Skerðing lifrarstarfsemi	Lifrarpróf
Væg	Heildarbilirúbín: = 1,5 ULN AST: >ULN (getur verið eðlilegt eða <ULN ef heildarbilirúbín er >ULN)
Miðlungi alvarleg	Heildarbilirúbín: >1,5-3,0 ULN AST: öll gildi
Alvarleg	Heildarbilirúbín: >3-10 ULN AST: öll gildi

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

AST = aspartatamínótransferasi

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

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

Lyfjagjöf

Ávísaðan skammt skal taka inn með mat og stóru glasi af vatni til að lágmarka hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en 800 mg dagsskammta skal gefa sem 400 mg tvisvar á sólarhring, að morgni og að kvöldi.

Fyrir sjúklinga (börn) sem eiga erfitt með að kyngja hylkjunum má blanda innihaldi þeirra við glas af ókolsýrðu vatni eða eplasafa. Vegna þess að dýrarannsóknir hafa sýnt eitúráhrif á æxlun og hugsanleg áhætta fyrir mannsfóstur er óþekkt, skal ráðleggja konum á barneignaraldri sem opna hylkin að meðhöndla innihaldið með varúð og forðast snertingu við húð og augu sem og innöndun (sjá kafla 4.6). Þvo skal hendur strax eftir að opin hylki hafa verið meðhöndluð.

4.3 Frábendingar

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

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar imatinib er notað samhliða öðrum lyfjum geta komið fram lyfjamilliverkanir. Gæta skal varúðar þegar imatinib er notað samhliða próteasahemlum, azól sveppalyfjum, ákveðnum makrólíðum (sjá kafla 4.5), CYP3A4 hvarfefnum með þröngt meðferðarbil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel, quinidin) eða warfarin og öðrum kúmarínafleiðum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun imatinibs og lyfja sem hvetja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hvata og imatinibs (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakabrestur

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

Eiturverkanir á lifur

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

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

Vökvasöfnun

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

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

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

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

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

Maga- og þarmablæðingar

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

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

Æxlislýsuheilkenni

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

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Imatinib Actavis er hafin. Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Imatinib Actavis að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar, bráðrar lifrabilunar og svæsinnar lifrabólgu, sem leitt getur til lifrarígræðslu eða dauða, yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Ljóseitrun

Forðast eða lágmarka skal útsetningu fyrir beinu sólarljósi vegna hættu á ljóseitrun í tengslum við meðferð með imatinibi. Leiðbeina skal sjúklingum um notkun aðferða eins og að klæðast fatnaði til varnar sólarljósi og notkun sólarvarnar með háum sólarvarnarstuðli (SPF).

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar (TKI) hafa verið tengdir segaöræðakvilla (thrombotic microangiopathy), meðtaldar eru tilkynningar um einstaklingsbundin tilvik vegna Imatinib Actavis (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður úr rannsóknarstofuprófum og klínísku mati benda til segaöræðakvilla hjá sjúklingi sem fær Imatinib Actavis skal meðferð stöðvuð og gert ítarlegt mat á því hvort um sé að ræða segaöræðakvilla, þar með talið ákvörðun á virkni ADAMTS13 og mótefni gegn ADAMTS13. Ef gildi mótefnis gegn ADAMTS13 er hækkað í tengslum við litla virkni ADAMTS13 skal ekki hefja meðferð með Imatinib Actavis að nýju.

Rannsóknastofupróf

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

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

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

Langtímameðferð með imatinibi getur tengst klínískt mikilvægi skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal leggja mat á nýrnastarfsemi áður en meðferð með imatinibi er hafin og hafa náið eftirlit með henni meðan á meðferð stendur og beina sérstakri athygli að þeim sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir truflun á starfsemi nýrna. Ef truflun á starfsemi nýrna kemur fram skal veita viðeigandi meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð.

Börn

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

Hjálparefni

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta **aukið** plasmabéttni imatinibs:

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

Virk efni sem geta minnkað plasmabéttni imatinibs:

Efni sem örva virkni CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) geta dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur líkur á meðferðarþresti. Formeðferð með endurteknum skömmtum af rifampicini, 600 mg, fylgt eftir með einum 400 mg skammti af imatinibi leiddi til minnkunar C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ um að minnsta kosti 54% og 74% fyrir samsvarandi gildi án meðferðar með rifampicin. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með illkynja tróðæxli (gliomas) sem fengu meðferð með imatinibi á sama tíma og þeir notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, t.d. carbamazepin, oxcarbazepin og fenytoin. AUC gildi imatinibs í plasma minnkaði um 73% samanborið við sjúklinga sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf. Forðast skal samhliða notkun imatinibs með rifampicini eða öðrum öflugum hvötum CYP3A4.

Virk efni sem imatinib getur breytt plasmabéttni fyrir

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

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

In vitro hamlar imatinib virkni cytochrom P450 ísóensímans CYP2D6 við þéttu svipaða þeirri sem hefur áhrif á virkni CYP3A4. Imatinib, í skammtinum 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafði hamlandi áhrif á CYP2D6 miðluð umbrot metoprolols með þeirri afleiðingu að gildi C_{max} og AUC fyrir metoprolol hækkuðu um u.þ.b. 23% (90%CI [1,16-1,30]). Ekki virðist nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar imatinib er notað samhliða hvarfefnum CYP2D6, en gæta skal varúðar þegar um er að ræða CYP2D6 hvarfefni með þröngt meðferðarbil, t.d. metoprolol. Íhuga skal klínískt eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð með metoprololi.

In vitro hamlar imatinib O-glucuronatengingu paracetamols með K_i gildi sem er 58,5 míkromól/l. Þessi hömlun hefur ekki komið fram *in vivo* eftir notkun imatinibs 400 mg og paracetamols 1000 mg. Stærri skammtar af imatinibi og paracetamoli hafa ekki verið rannsakaðir.

Því skal gæta varúðar þegar stórir skammtar af imatinib og paracetamoli eru notaðir samhliða.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í meðferð með levotyroxini má vera að útsetning í plasma fyrir levotyroxini minnki við samhliða meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.4). Því er mælt með að varúðar sé gætt. Hins vegar er orsök þessarar milliverkunar ekki enn þekkt.

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

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Imatinib Actavis hefur verið hætt.

Meðganga

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

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib berst í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá tveimur konum með barn á brjósti sýndu að bæði imatinib og virkt umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk. Reiknað hlutfall milli mjólkur og plasma, rannsakað hjá einum sjúklingi, var 0,5 fyrir imatinib og 0,9 fyrir umbrotsefnið, sem bendir til meiri dreifingar umbrotsefnisins yfir í mjólk. Þegar tekið er tillit til samanlagðrar þéttni imatinibs og umbrotsefnisins og hámarks mjólkurneyslu ungbarnsins má gera ráð fyrir að heildarútsetning sé lítil (~10% af ráðlögðum skammti). Hins vegar, í ljósi þess að áhrif útsetningar fyrir litlum skammti af imatinibi á ungbarnið eru ekki þekkt, eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með imatinib Actavis hefur verið hætt.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingu

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

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

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

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

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

Aukaverkanir

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

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

Aukaverkanir og tíðni þeirra, er tilgreind í töflu 1.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Sjaldgæfar</i>	Ristill, áblástur, nefkoksbólga, lungnabólga ¹ , skútabólga, húðbeðsbólga, sýking í efri öndunarvegum, influensa, þvagfærasýking, maga- og garnabólga, sýklasótt.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Sveppasýking.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Endurvirkjun lifrabólgu B*
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blóðrur og separ)	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrep*.
Önæmiskerfi	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráðaofnæmislost*.
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar</i>	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi.
<i>Algengar</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðflagnafjölgun, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling, rauðkyrningager, eitlakvilli.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Rauðalosblóðleysi, segaöræðakvilli
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	Lystarleysi.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, blóðfosfatlækkun, minnkuð matarlyst, vökvaskortur, þvagsýrugigt, blóðþvagsýruhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiumlækkun.
Geðræn vandamál	
<i>Algengar</i>	Svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	Þunglyndi, skert kynhvöt, kvíði.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Ruglástand
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	Höfuðverkur ²

<i>Algengar</i>	Sundl, dofi/náladofi, truflanir á bragðskyni, minnkað snertiskyn.
<i>Sjaldgæfar</i>	Mígreni, svefnhöfði, yfirlið, úttaugakvilli, minnisskerðing, þjótak, fótaóeirð, skjálfti, heilablæðing.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Aukinn innankúpuþrýstingur, krampar, sjóntaugarbólga.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Heilabjúgur*.
Augu	
<i>Algengar</i>	Bjúgur á augnlokum, aukin taramyndun, tárublæðing, tárubólga, augnþurrkur, þokusýn.
<i>Sjaldgæfar</i>	Augnerting, augnverkur, augntóttarbjúgur, hvítublæðing, sjónublæðing, hvarmabólga, sjónudepilsbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Drer á auga, gláka, doppubjúgur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blæðing í glerhlaupi*.
Eyru og völundarhús	
<i>Sjaldgæfar</i>	Svimi, eyrnasuð, heyrnartap.
Hjarta	
<i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hjartabilun ³ , lungnabjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Hjartsláttaróregla, gáttatif, hjartastopp, hjartadrep, hjartaöng, gollurshússvökvi.
Æðar⁴	
<i>Algengar</i>	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, blæðing.
<i>Sjaldgæfar</i>	Háþrýstingur, margúll, innanbasts margúll, kaldir útlímir, lágþrýstingur, æðakrampaheilkenni (Reynaud's phenomenon).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Gollurshússbólga*, gollurshússþrenging*.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Algengar</i>	Mæði, blóðnasir, hósti.
<i>Sjaldgæfar</i>	Fleiðruvökvi ⁵ , verkur í koki og barkakýli, kokbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Fleiðruverkur, lungnatrefjun, lungnaháþrýstingur, lungnablæðing.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráð öndunarbílun ¹¹ *, millivefslungnasjúkdómur*.
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflun, kviðverkir. ⁶
<i>Algengar</i>	Vindgangur, þarinn kviður, maga-vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, magabólga.
<i>Sjaldgæfar</i>	Munnbólga, munnsæri, blæðing í meltingarfærum ⁷ , ropi, sortusaur, vélindabólga, skínuholsvökvi, magasár, blóðug uppköst, varaþroti, kyngingartregða, brisbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Risibólga, garnastífla, garnabólgujúkdómur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Garnastífla/teppa í meltingarvegi*, garnarof*, sarpbólga*, GAVE (víkkun litilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia])*.
Lifur og gall	
<i>Algengar</i>	Hækkuð lifrarensím.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðbílirúbínhækkun, lifrabólga, gula.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Lifrabílun ⁸ , lifrardrep.
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar</i>	Bjúgur umhverfis augu, húðbólga/exem/útbrot.
<i>Algengar</i>	Kláði, andlitsbjúgur, húðþurrkur, hörundsroði, hárlos, nætursviti, ljósnæmis-viðbragð.
<i>Sjaldgæfar</i>	Bóluútbrot, mar, aukin svitamyndun, ofsakláði, flekkblæðingar, mar af minna tilefni en áður, gisið hár, vanlitun í húð, skinnflagningsbólga, brotnar neglur, hársekkbólga, depilblæðingar, sóri, purpuri, oflitun í húð, blöðruútsláttur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Bráð daufkyrningahúðsótt með sótthita (Sweets heilkenni), mislitun nagla, ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, regnbogaroði, ofnæmisæðabólga, Stevens-Johnson heilkenni, bráð útbreidd bóluútbrot (AGEP).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmoplantar erythrodysesthesia syndrome)*, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, flatskæningur*, eitrunardreplos

	húðþekju*, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS), sýndarporfyría*
Stoðkerfi og stoðvefur	
<i>Mjög algengar</i>	Vöðvakippir og krampar, stoðkerfisverkir þar með taldir vöðvaverkir ⁹ , liðverkir og beinverkir. ¹⁰
<i>Algengar</i>	Liðbólga
<i>Sjaldgæfar</i>	Stífleiki í liðum og vöðvum.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Vöðvamáttleysi, liðbólga, rákvöðvalýsa/vöðvakvilli.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blóðþurrðardrep/drep í mjöðm*, vaxtarskerðing hjá börnum*.
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar</i>	Nýrnaverkir, blóð í þvagi, bráð nýrnabilun, aukin tíðni þvagláta.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Langvarandi nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar</i>	Brjóstastækkun hjá körlum, rístruflanir, miklar tíðablæðingar, óreglulegar tíðablæðingar, truflanir á kynlífi, sárar geirvörtur, brjóstastækkun, pungbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Blæðandi gulbú/blæðandi blaðra á eggjastokk.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar</i>	Vökvasöfnun og þjúgur, þreyta.
<i>Algengar</i>	Máttleysi, hiti, holdbjúgur, kalda, kuldahrollur.
<i>Sjaldgæfar</i>	Brjóstverkur, lasleiki.
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Mjög algengar</i>	Þyngdaraukning.
<i>Algengar</i>	Þyngdartap.
<i>Sjaldgæfar</i>	Aukið kreatínín í blóði, aukinn kreatínfosfokinasi í blóði, aukinn lactat-dehydrogenasi í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Aukinn amylasi í blóði.

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

Afbrigðileg rannsóknarstofupróf

Blóðmynd

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

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

Lífefnafræði

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun lifrabólgu B

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtn

Takmörkuð reynsla er af stærri skömmtum en ráðlögðum meðferðarskömmtum. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmtn með imatinibi með almennum aukaverkanatilkynningum og í rituðum heimildum. Ef ofskömmtn á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita honum viðeigandi meðferð við einkennum. Almenn var skráð niðurstaða þessara tilvika sú að ástand sjúklingsins batnaði eða hann náði sér að fullu. Greint hefur verið frá eftirtöldum tilvikum við mismunandi skammtabil:

Fullorðnir

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

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

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

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

Börn

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BCR-ABL týrosínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EA01.

Verkunarháttur

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

Lyfhrif

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

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

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

Klínískar rannsóknir á langvarandi kyrringahvítblæði

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

Stór alþjóðleg, opin II. stigs rannsókn án samanburðar var gerð hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í bráðafasa sjúkdómsins. Að auki hafa börn verið meðhöndluð í tveimur I. stigs rannsóknum (hjá sjúklingum með CML eða brátt Ph+ hvítblæði) og einni II. stigs rannsókn.

Í klínísku rannsóknunum voru 38% sjúklinga ≥ 60 ára og 12% sjúklinga voru ≥ 70 ára.

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

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem fullkominni blóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði (þ.e. úthreinsun kímfrumna úr merg og blóði, en án þess að ná eðlilegum blóðgildum eins og við fullkomna svörun) eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML. Í þessari rannsókn náðu 31% sjúklinga blóðsvörun (36% sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og 22% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð) (tafla 2). Hlutfall svörunar var einnig hærra hjá sjúklingum sem fengu 600 mg (33%) samanborið við sjúklinga sem fengu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Fyrirliggjandi mat á miðgildi lifunar þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður var 7,7 mánuðir og 4,7 mánuðir hjá þeim sem fengið höfðu meðferð.

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

Tafla 2 Svörun í CML rannsóknum hjá fullorðnum

	Rannsókn 0102 Upplýsingar eftir 38 mánuði Kyrningabráðafasi, ($n=260$)
	% sjúklinga (CI _{95%})
Blóðsvörun ¹	31% (25,2-36,8)
Fullkomin blóðsvörun (CHR)	8%
Engar vísbendingar um hvítblæði (NEL)	5%
Aftur í stöðugan fasa (RTC)	18%
Meiriháttar litningasvörun ²	15% (11,2-20,4)
Fullkomin (Staðfest ³) [95% CI]	7%
Að hluta	(2%) [0,6-4,4]
	8%
¹ Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur): CHR: Í rannsókn 0102 ($ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, blóðflögur $\geq 100 \times 10^9/l$, engar blóðkímfrumur, BM kímfrumur (blasts) $< 5\%$ og enginn sjúkdómur utan mergs]. NEL Sömu skilmerki og fyrir CHR en $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ BM og PB kímfrumur (blasts), $< 30\%$ kímfrumur (blasts)+formerglingar í BM og PB, $< 20\%$ blákyrningar í PB, enginn sjúkdómur utan mergs, milta og lifrar. BM = beinmergur, PB = blóð (peripheral blood)	
² Skilmerki litningasvörunar: Meiriháttar svörun sameinar bæði fullkomna svörun og svörun að hluta: Fullkomin (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%).	
³ Heildar litningasvörun staðfest af öðru beinmergs litningamati framkvæmd a.m.k. einum mánuði eftir fyrstu beinmergsrannsóknina.	

Börn: Alls tóku 26 börn undir 18 ára aldri með annað hvort CML í stöðugum fasa ($n=11$) eða CML í bráðafasa eða Ph+ brátt hvítblæði ($n=15$) þátt í I. stigs rannsókn með skammtaaukningu smám saman. Þetta var hópur með mikla formeðhöndlun, þar sem 46% höfðu fengið áður BMT og 73% höfðu áður fengið fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu imatinib í skömmtunum 260 mg/m²/sólarhring ($n=5$), 340 mg/m²/sólarhring ($n=9$), 440 mg/m²/sólarhring ($n=7$) og 570 mg/m²/sólarhring ($n=5$). Af 9 sjúklingum með CML í stöðugum fasa og með fyrirliggjandi litningaupplýsingar fengu 4 (44%) fulla litningasvörun og 3 (33%) litningasvörun að hluta við MCyR tíðni af 77%.

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

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

Klínískar rannsóknir á Ph+ ALL

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

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

Tafla 3 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi

Rannsókn ADE10	
Forkaffi	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3, 4, 5; MTX 12 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðing sjúkdómshlés	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daga 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 klst.), daga 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 klst.) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., daga 22-25, 29-32

Upprætingarmeðferð I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 klst.), daga 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² til inntöku, daga 1-20
Upprætingarmeðferð II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5
Rannsókn AAU02	
Innleiðslumeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., daga 1-3, 15-16; VCR 2 mg heildarskammtur i.v., daga 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., daga 1, 8; Prednison 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² til inntöku, daga 1-28; MTX 15 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22
Upprætingarmeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 klst. i.v.(3 klst.), daga 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, dag 1
Rannsókn ADE04	
Forkafli	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðslumeðferð I	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; VCR 2 mg i.v., daga 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., daga 6-7, 13-14
Innleiðslumeðferð II	CP 1 g/m ² i.v. (1 klst.), daga 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² til inntöku, daga 26-46
Upprætingarmeðferð	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 klst.) daga 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), dag 5
Rannsókn AJP01	
Innleiðslumeðferð	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 klst.), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., daga 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag til inntöku

Upprætingarmeðferð	Meðferðir þar sem krabbameinslyf eru gefin til skiptis (alternating chemotherapy course): Háskammtakrabbameinslyfjameðferð með MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (með 12 klst. millibili), daga 2-3, í 4 meðferðarkafla
--------------------	---

Viðhaldsmeðferð	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-5
-----------------	---

Rannsókn AUS01

Innleiðslu-upprætingarmeðferð	Ofur-CVAD-skömmun (hyper-CVAD regimen): CP 300 mg/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), daga 1-3; Vincristin 2 mg i.v., daga 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 klst.), dag 4; DEX 40 mg/sólarhring daga 1-4 og 11-14, til skiptis við MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 klst., með 12 klst. millibili), daga 2-3 (samtsals 8 meðferðarlotur)
-------------------------------	---

Viðhaldsmeðferð	VCR 2 mg i.v. mánaðarlega í 13 mánuði; Prednisolon 200 mg til inntöku, 5 daga í mánuði í 13 mánuði
-----------------	---

Í öllum meðferðunum voru gefnir sterar til fyrirbyggjandi verkunar hvað varðar miðtaugakerfið.

Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: í bláæð.

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

Tafla 4 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi í rannsókn I2301

Upprætingarhluti 1 (3 vikur)	VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /skammt á 3 klst. fresti, x 8 skammtar/sólarhring, i.v.): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 6-15 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi I.t. metótrexat (aðlagð að aldri): dagur 1 EINGÖNGU Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 8 og 15
Upprætingarhluti 2 (3 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagur 1 ARA-C (3 g/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4, i.v.): dagar 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 4-13 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi

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

	DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 11-56 (Gera skal hlé á 6-MP þá 6-10 sólarhringa sem geislun á höfuð stendur yfir, frá 1. degi 5. lotu. Hefja skal meðferð með 6-MP aftur á 1. degi eftir að geislun á höfuðkúpu lýkur.) Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-56 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50

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

RannsóknAIT07 var fjölsetra, opin, slembuð, II/III stigs rannsókn sem í tóku þátt 128 sjúklingar (1 árs til < 18 ára) sem fengu meðferð með imatinibi samhliða krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um öryggi úr þessari rannsókn virðast vera í samræmi við upplýsingar um öryggi imatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

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

Klínískar rannsóknir á MDS/MPD

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

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

Í 13 birtum heimildum var greint frá 24 sjúklingum til viðbótar, sem voru með MDS/MPD. Af þeim

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

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með MDS/MPD. Í 4 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 3 mánaða til 4 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 92,5 til 340 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, litningasvörun og/eða klínískri svörun.

Klínískar rannsóknir á HES/CEL

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

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

Klínískar rannsóknir á DFSP

Fram fór ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (rannsókn B2225) sem í tóku þátt 12 sjúklingar með DFSP, sem fengu meðferð með imatinibi 800 mg á sólarhring. DFSP sjúklingarnir voru á aldrinum 23 til 75 ára, þeir voru með DFSP með meinvörpum, staðbundið endurkomið eftir brottnámi með skurðaðgerð og ekki talið viðráðanlegt með frekari skurðaðgerðum þegar sjúklingurinn hóf þátttöku í rannsókninni. Grundvallarstaðfesting á verkun byggðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Af 12 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni kom fram svörun hjá 9 þeirra, hjá 1 þeirra kom fram fullkomin svörun og hjá 8 þeirra kom fram svörun að hluta. Hjá 3 sjúklinganna sem sýndu svörun að hluta til tókst síðan að vinna bug á sjúkdómnum með skurðaðgerð. Miðgildi meðferðarlengdar í rannsókn B2225 var 6,2 mánuðir og lengsta meðferðin var 24,3 mánuðir. Greint var frá 6 DFSP sjúklingum til viðbótar, á aldrinum 18 mánaða til 49 ára, sem fengu meðferð með imatinibi, í 5 birtum tilfellagreinum. Fullorðnu sjúklingarnir sem greint var frá í birtum heimildum fengu annaðhvort 400 mg (4 tilvik) eða 800 mg (1 tilvik) af imatinibi á sólarhring. Svörun kom fram hjá 5 sjúklingum,

fullkomin svörun hjá 3 sjúklingum og svörun að hluta til hjá 2 sjúklingum. Miðgildi meðferðarlengdar í birtum heimildum var á bilinu 4 vikur til meira en 20 mánuðir. Yfirfærslan (translocation) (t(17:22)[(q22;q13)] eða erfðavísisafurð þess var til staðar hjá nær öllum þeim sem svöruðu meðferð með imatinibi.

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

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf imatinibs

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

Frásog

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

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

Brotthvarf

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

Lyfjahvörf í plasma

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

Lyfjahvörf sjúklingahópa

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

Lyfjahvörf hjá börnum

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

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

Skert líffærastarfsemi

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

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

Eiturverkanir á nýru sáust hjá öpum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða staðbundna

steinefnaútfellingu og útvíkkun á nýrnápíplum og drep í píplum. Hækkað blóðnitur (BUN) og hækkað kreatínín sást í nokkrum dýranna. Í 13 vikna rannsókn á rottum kom fram ofvöxtur á breytiþekju (transitional epithelium) nýrnavartanna og ofvöxtur í þvagblöðru við skammta ≥ 6 mg/kg án breytinga á sermis- eða þvaggildum. Við langvarandi meðferð með imatiníbi sást aukning á tíðni tækifærissýkinga.

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

Talið var að imatinib hefði ekki eiturverkanir á erfðaeftni þegar það var prófað í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf), í *in vitro* spendýrafrumuprófi (eitelfrumuæxli músa) og *in vivo* smákjarnaprófi í rottum. Staðfest var í *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir imatinib að það hefur eiturverkanir á erfðaeftni (eggjastokkar kínahamstra) hvað varðar litningaskemmdir við örðuð umbrot (metabolic activation). Tvö milliefni í framleiðsluferlinu, sem eru einnig til staðar í fullbúna lyfinu, eru jákvæð í stökkbreytingaprófi Ames. Annað af þessum milliefnum er einnig jákvætt í eitelfrumuæxluprófi músa.

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

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

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

Engin ný marklíffæri komu fram í rannsókninni á eiturverkunum á þroska hjá ungum rottum (dagur 10 til 70 eftir got) með tilliti til þekktra marklíffæra hjá fullorðnum rottum. Í rannsókninni á eiturverkunum hjá ungvíði komu fram áhrif á vöxt, seinkun á opnun legganga og seinkun kynþroska (preputial separation) við 0,3 til 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m². Að auki kom fram aukin dánartíðni hjá ungum dýrum (í kringum þann tíma sem þau hættu á spena) við um það bil 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m².

Í 2 ára rotturannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum leiddi gjöf imatiníbs í skömmtunum 15, 30 og 60 mg/kg/dag til tölfræðilega marktækt styttri ævilengdar hjá karldýrum við 60 mg/kg/dag og hjá kvendýrum við ≥ 30 mg/kg/dag. Vefjameinafræðileg skoðun á dauðum dýrum leiddi í ljós að hjartavöðvakvilli (hjá báðum kynjum), langvarandi versnandi nýrnakvilli (kvendýr) og totuæxli í forhúð voru helstu orsakir dauða eða grundvöllur aflifunar. Marklíffæri hvað æxlisbreytingar varðar

voru nýru, þvagblaðra, þvagrás, forhúðar- og snípkirtill (preputial and clitoral gland), mjógirni, kalkkirtlar, nýrnahettur og kirtlafrír hluti maga.

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Kópóvídón

Krospóvídón

Natríumsterýlfúmarat

Vatnsfælin kísilkvoða

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálft

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Svart járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Ammóníumlausn

Kalíumhýdroxíð

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Kópóvídón

Krospóvídón

Natríumsterýlfúmarat

Vatnsfælin kísilkvoða

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálft

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk

Svart járnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Ammóníumlausn

Kalíumhýdroxíð

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki

Innihald hylkis

Örkristallaður sellulósi

Kópónídón

Krospónídón

Natríumsterýlfúmarat

Vatnsfælin kísilkvoða

Vatnsfrí kísilkvoða

Hylkið sjálft

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Svart járnoxíð (E172)

Prentblek

Gljálakk-45%

Svart járnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Ammóníumhýdroxíð 28%

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki

Al/PVC/Aclar þynnur. Ein þynna inniheldur 10 hylki.

Pakkningin inniheldur 30 eða 90 hylki

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki

Ál/PVC/Aclar þynnur. Ein þynna inniheldur annað hvort 8 eða 10 hylki.
Pakkningin inniheldur 24, 48, 60, 96, 120 eða 180 hylki

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki

Ál/PVC-PVDC þynnur. Ein þynna inniheldur 10 hylki.
Pakkningin inniheldur 10, 30, 60 eða 90 hylki

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Meðhöndlun opinna hylkja af konum á barneignaraldri

Vegna þess að rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á eiturvekanir á æxlun og vegna þess að hugsanleg áhætta fyrir fóstur manna er ekki þekkt, skal ráðleggja konum á barneignaraldri sem opna hylki að gæta varúðar og forðast snertingu við húð eða augu og innöndun (sjá kafla 4.6). Hendur skal þvo strax eftir meðhöndlun opinna hylkja.

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki

EU/1/13/825/001
EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki

EU/1/13/825/003
EU/1/13/825/004
EU/1/13/825/005
EU/1/13/825/006
EU/1/13/825/007
EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. apríl 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,19 mg af lesitíni (soja) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,75 mg af lesitíni (soja) (E322).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur

Kringlótt, 9,2 mm í þvermál, tvíkúpt, dökkgul til brúnleit filmuhúðuð tafla, merkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „36“ með deiliskoru á hinni hliðinni. Töflunni má skipta í jafna skammta.

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur

Sporöskjulaga, 18,6x6,6 mm, tvíkúpt dökkgul til brúnleit filmuhúðuð tafla, merkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „37“ með deiliskoru á hinni hliðinni. Deiliskoran er ekki ætluð til að brjóta töfluna.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Imatinib Actavis er ætlað til meðferðar hjá

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

- fullorðnum sjúklingum með langt gengið rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (chronic eosinophilic leukaemia [CEL]) með FIP1L1-PDGFR α endurröðun.

Áhrif imatinibs á niðurstöðu beinmergsskipta hafa ekki verið staðfest.

Imatinib Actavis er ætlað til

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

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

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Skammtar við CML hjá fullorðnum sjúklingum

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

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

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

Skammtar við CML hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m²). Mælt er með skammtinum 340 mg/m² á sólarhring handa börnum með CML í stöðugum fasa og í langt gengnum fasa (ekki má nota stærri skammt en 800 mg á sólarhring). Gefa má lyfið í einum skammti á dag eða skipta sólarhringsskammtinum í tvennt – einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Skammtaráðleggingarnar eru þessa stundina byggðar á fáum börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum undir 2 ára aldri.

Íhuga má aukningu skammta úr 340 mg/m² daglega í 570 mg/m² daglega (þó má ekki fara yfir heildarskammtinn 800 mg) hjá börnum ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi

staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við Ph+ ALL hjá fullorðnum sjúklingum

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

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

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

Skammtar við Ph+ ALL hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með Ph+ ALL (ekki má nota stærri skammt en 600 mg á sólarhring).

Skammtar við MDS/MPD

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

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

Skammtar við HES/CEL

Ráðlagður skammtur af imatinibi er 100 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með HES/CEL.

Íhuga má að stækka skammtinn úr 100 mg í 400 mg hafi ekki komið fram aukaverkanir, ef mat á sjúklingunum leiðir í ljós ófullnægjandi svörun við meðferðinni.

Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur ávinning af henni.

Skammtar við DFSP

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

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

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

Ef bílirúbín hækkar $> 3 \times$ eðlileg efri mörk (institutional upper limit of normal, IULN) eða ef lifrartransamínasar hækka $> 5 \times$ IULN á að bíða með imatinib þar til gildi bílirúbíns eru orðin $< 1,5 \times$ IULN og gildi transamínasa eru orðin $< 2,5 \times$ IULN. Þá má halda meðferð með imatinibi áfram með minni sólarhringsskömmum. Hjá fullorðnum ætti að minnka skammtana úr 400 í 300 mg eða úr 600 mg í 400 mg, eða úr 800 mg í 600 mg og hjá börnum úr 340 í 260 mg/m^2 /sólarhring.

Aukaverkanir sem tengjast blóðmynd

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

Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð:

HES/CEL (upphafsskammtur 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram).
MDS/MPD (upphafsskammtur 400 mg) HES/CEL (við 400 mg skammt)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 300 mg.
Stöðugur fasi CML hjá börnum (við skammtinn 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af imatinibi (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$, skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 260 mg/m².
Bráðafasi CML og Ph+ ALL (upphafsskammtur 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $10 \times 10^9/l$	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt imatinibs í 400 mg. 3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 300 mg. 4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með 300 mg.
Hröðunarfasi CML og bráðafasi, hjá börnum, (upphafsskammtur 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $10 \times 10^9/l$	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt imatinibs í 260 mg/m².

		3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 200 mg/m ² . 4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$. Síðan skal hefja meðferð aftur með 200 mg/m ² .
DFSP (við 800 mg skammt)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$	1. Hættið notkun imatinibs þar til ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Hefjið meðferð að nýju með 600 mg skammti af imatinibi. 3. Verði ANC aftur < $1,0 \times 10^9/l$ og/eða blóðflögur < $50 \times 10^9/l$ skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af imatinibi, þ.e. 400 mg.
ANC = heildarfjöldi daufkyrninga ^a kemur fyrir eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð		

Sérstakir sjúklingahópar

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

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

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

Flokkun skerðingar á lifrarstarfsemi:

Skerðing lifrarstarfsemi	Lifrarpróf
Væg	Heildarbílirúbín: = 1,5 ULN AST: >ULN (getur verið eðlilegt eða <ULN ef heildarbílirúbín er >ULN)
Miðlungi alvarleg	Heildarbílirúbín: >1,5-3,0 ULN AST: öll gildi
Alvarleg	Heildarbílirúbín: >3-10 ULN AST: öll gildi

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

AST = aspartatamínótransferasi

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

Aldraðir sjúklingar: Lyfjahvörf imatinibs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum. Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahvörfum hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum í

klínískum rannsóknum þar sem yfir 20% sjúklinga voru 65 ára eða eldri. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

Lyfjagiöf

Fyrir skammta 400 mg og stærri (sjá skammtaleiðbeiningar hér fyrir ofan) er hægt að fá 400 mg töflu (sem ekki er hægt að skipta).

Fyrir aðra skammta en 400 mg eða 800 mg (sjá skammtaráðleggingar hér á eftir) er fánleg 100 mg tafla með deiliskoru.

Ávísaðan skammt skal taka inn með mat og stóru glasi af vatni til að lágmarka hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en 800 mg dagsskammta skal gefa sem 400 mg tvisvar á sólarhring, að morgni og að kvöldi.

Fyrir sjúklinga sem geta ekki kyngt töflunum má blanda innihaldi þeirra við glas venjulegrs vatni eða eplasafa. Réttan fjölda af töflum skal setja í viðeigandi rúmmál af drykk (u.þ.b. 50 ml fyrir 100 mg töflu og 200 ml fyrir 400 mg töflu) og hrært í með skeið. Dreifuna skal gefa strax og taflan (töflurnar) hafa sundrast að fullu.

4.3 Frábendingar

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

Ofnæmi fyrir soja eða jarðhnetum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar imatinib er notað samhliða öðrum lyfjum geta komið fram lyfjamilliverkanir. Gæta skal varúðar þegar imatinib er notað samhliða próteasahemlum, azól sveppalyfjum, ákveðnum makrólíðum (sjá kafla 4.5), CYP3A4 hvarfefnum með þröngt meðferðarbil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) eða warfarin og öðrum kúmarínafleiðum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun imatinibs og lyfja sem hvetja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 hvata og imatinibs (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakabrestur

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

Eiturverkanir á lifur

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

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

Vökvasöfnun

Greint hefur verið frá alvarlegri vökvasöfnun (fleiðruvökvi, bjúgur, lungnabjúgur, kviðarholsvökvi, yfirborðslægur bjúgur) hjá um 2,5% sjúklinga með nýgreint CML sem nota imatinib. Því er eindregið

mælt með að sjúklingar séu vigtaðir reglulega. Óvænta, hraða þyngdaraukningu á að rannsaka vandlega og ef þess gerist þörf skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð og önnur meðferðarúrræði. Í klínískum rannsóknum kom fram aukin tíðni þessara atvika hjá öldruðum sjúklingum og hjá þeim sem höfðu sögu um hjartasjúkdóma. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

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

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

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

Maga- og þarmablæðingar

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

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

Æxlislýsuheilkenni

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

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Imatinib Actavis er hafin.

Leita skal álits sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjálkvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Imatinib Actavis að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar, bráðrar lifrabilunar og svæsinar lifrabólgu, sem leitt getur til lifrarígræðslu eða dauða, yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði

eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Ljóseitrun

Forðast eða lágmarka skal útsetningu fyrir beinu sólarljósi vegna hættu á ljóseitrun í tengslum við meðferð með imatinibi. Leiðbeina skal sjúklingum um notkun aðferða eins og að klæðast fatnaði til varnar sólarljósi og notkun sólarvarnar með háum sólvarnarstuðli (SPF).

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar (TKI) hafa verið tengdir segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy), meðtaldar eru tilkynningar um einstaklingsbundin tilvik vegna Imatinib Actavis (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður úr rannsóknarstofuprófum og klínísku mati benda til segaöræðakvilli hjá sjúklingi sem fær Imatinib Actavis skal meðferð stöðvuð og gert ítarlegt mat á því hvort um sé að ræða segaöræðakvilli, þar með talið ákvörðun á virkni ADAMTS13 og mótefni gegn ADAMTS13. Ef gildi mótefnis gegn ADAMTS13 er hækkað í tengslum við litla virkni ADAMTS13 skal ekki hefja meðferð með Imatinib Actavis að nýju.

Rannsóknastofupróf

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

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

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

Langtímameðferð með imatinibi getur tengst klínískt mikilvægri skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal leggja mat á nýrnastarfsemi áður en meðferð með imatinibi er hafin og hafa náið eftirlit með henni meðan á meðferð stendur og beina sérstakri athygli að þeim sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir truflun á starfsemi nýrna. Ef truflun á starfsemi nýrna kemur fram skal veita viðeigandi meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð.

Börn

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

Hjálparefni

Lesitín (soja)

Þetta lyf inniheldur lesitín (soja). Sjúklingar sem eru með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja mega ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta **aukið** plasmabéttni imatinibs:

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

Virk efni sem geta **minnkað** plasmabéttni imatinibs:

Efni sem örva virkni CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt) geta dregið marktækt úr útsetningu fyrir imatinibi, sem hugsanlega eykur líkur á meðferðarbresti. Formeðferð með endurteknum skömmtum af rifampicini, 600 mg, fylgt eftir með einum 400 mg skammti af imatinibi leiddi til minnkunar C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ um að minnsta kosti 54% og 74% fyrir samsvarandi gildi án meðferðar með rifampicin. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með illkynja tróðæxli (gliomas) sem fengu meðferð með imatinibi á sama tíma og þeir notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, t.d. carbamazepin, oxcarbazepin og fenytoin. AUC gildi imatinibs í plasma minnkaði um 73% samanborið við sjúklinga sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf. Forðast skal samhliða notkun imatinibs með rifampicini eða öðrum öflugum hvötum CYP3A4.

Virk efni sem imatinib getur breytt plasmabéttni fyrir

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

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

In vitro hamlar imatinib virkni cytochrom P450 ísóensímsins CYP2D6 við þéttni svipaða þeirri sem hefur áhrif á virkni CYP3A4. Imatinib, í skammtinum 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafði hamlandi áhrif á CYP2D6 miðluð umbrot metoprolols með þeirri afleiðingu að gildi C_{max} og AUC fyrir metoprolol hækkuðu um u.þ.b. 23% (90%CI [1,16-1,30]). Ekki virðist nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar imatinib er notað samhliða hvarfefnum CYP2D6, en gæta skal varúðar þegar um er að ræða CYP2D6 hvarfefni með þröngt meðferðarbil, t.d. metoprolol. Íhuga skal klínískt eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð með metoprololi.

In vitro hamlar imatinib O-glucurontengingu paracetamols með K_i gildi sem er 58,5 míkromól/l. Þessi hömlun hefur ekki komið fram *in vivo* eftir notkun imatinibs 400 mg og paracetamols 1000 mg. Stærri skammtar af imatinibi og paracetamoli hafa ekki verið rannsakaðir.

Því skal gæta varúðar þegar stórir skammtar af imatinib og paracetamoli eru notaðir samhliða.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í meðferð með levotyroxini má vera að útsetning í plasma fyrir levotyroxini minnki við samhliða meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.4). Því er mælt með að varúðar sé gætt. Hins vegar er orsök þessarar milliverkunar ekki enn þekkt.

Klínísk reynsla er af samhliða meðferð með imatinibi og krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1) en milliverkanir imatinibs og krabbameinslyfja eru ekki vel þekktar. Vera má að aukaverkanir imatinibs, þ.e. eiturvekanir á lifur, mergbæling og aðrar aukaverkanir, aukist og greint

hefur verið frá því að samhliða notkun með L-asparaginasu gæti tengst auknum eiturveikunum á lifur (sjá kafla 4.8). Samhliða notkun imatinibs með öðrum lyfjum þarfnast því sérstakrar varúðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Imatinib Actavis hefur verið hætt.

Meðganga

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

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib berst í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá tveimur konum með barn á brjósti sýndu að bæði imatinib og virkt umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk. Reiknað hlutfall milli mjólkur og plasma, rannsakað hjá einum sjúklingi, var 0,5 fyrir imatinib og 0,9 fyrir umbrotsefnið, sem bendir til meiri dreifingar umbrotsefnisins yfir í mjólk. Þegar tekið er tillit til samanlagðrar þéttni imatinibs og umbrotsefnisins og hámarks mjólkurneyslu ungbarnsins má gera ráð fyrir að heildarútsetning sé lítil (~10% af ráðlögðum skammti). Hins vegar, í ljósi þess að áhrif útsetningar fyrir litlum skammti af imatinibi á ungbarnið eru ekki þekkt, eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Imatinib Actavis hefur verið hætt.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns róta komu fram í forklínískum rannsóknum þrátt fyrir að áhrif á þætti æxlunar (reproductive parameters) kæmu fram (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á sjúklingum sem fá meðferð með imatinibi og áhrifum þess á frjósemi þeirra og kynfrumumyndun hafa ekki verið gerðar. Sjúklingar, sem er umhugað um frjósemi sína meðan á meðferð með imatinibi stendur, ættu að ráðfæra sig við lækinn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

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

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggislýsingu

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

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

Aukaverkanir voru svipaðar fyrir allar ábendingarnar, með tveimur undantekningum. Meiri mergbæling kom fram hjá CML sjúklingum heldur en GIST sjúklingum, sem er líklega vegna undirliggjandi sjúkdómsins. Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með

meinvörpum fengu 7 (5%) sjúklinganna CTC (common toxicity criteria) gráðu 3/4 blæðingar í maga og þörmum (3 sjúklingar), innanæxlisblæðingar (3 sjúklingar) eða hvort tveggja (1 sjúklingur). Staðsetning æxlis í maga og þörmum kann að hafa verið upptök maga- og þarmablæðinga (sjá kafla 4.4). Maga- og þarmablæðing og æxlisblæðing getur verið alvarleg og stundum banvæn. Algengustu ($\geq 10\%$) lyfjatengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá báðum hópunum voru væg ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, vöðvaþrautir, vöðvakrampar og útbrot. Yfirborðsbjúgur var algengur í öllum rannsóknum og var honum aðallega lýst sem bjúgi í kringum augu eða á ganglimum. Bjúgmýndunin var þó mjög sjaldan alvarleg og hægt er að hafa stjórn á henni með þvagræsilyfjum, öðrum stuðningsaðgerðum eða með því að minnka skammtinn af imatinibi.

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

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

Aukaverkanir

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

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

Aukaverkanir og tíðni þeirra, er tilgreind í töflu 1.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Sjaldgæfar</i>	Ristill, áblástur, nefkoksþólga, lungnabólga ¹ , skútabólga, húðbeðsbólga, sýking í efri öndunarvegum, influensa, þvagrærasýking, maga- og garnabólga, sýklasótt.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Sveppasýking.
<i>Tíðni ekki þekkt</i>	Endurvirkjun lifrabólgu B*
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrep*.
Ónæmiskerfi	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráðafnæmislost*.
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar</i>	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi.
<i>Algengar</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðflagnafjölgun, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling, rauðkyrningager, eitlakvilli.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Rauðalosblóðleysi, segaöræðakvilli
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar</i>	Lystarleysi.

<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, blóðfosfatlækkun, minnkuð matarlyst, vökvaskortur, þvagsýrugigt, blóðþvagsýruhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Blóðkalíumhækkun, blóðmagnesiumlækkun.
Geðræn vandamál	
<i>Algengar</i>	Svefnleysi
<i>Sjaldgæfar</i>	Þunglyndi, skert kynhvöt, kvíði.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Ruglástand
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar</i>	Höfuðverkur ²
<i>Algengar</i>	Sundl, dofi/náladofi, truflanir á bragðskyni, minnkað snertiskyn.
<i>Sjaldgæfar</i>	Mígreni, svefnhöfði, yfirlíð, úttaugakvilli, minnisskerðing, þjótak, fótaóeirð, skjálfti, heilablæðing.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Aukinn innankúpuþrýstingur, krampar, sjóntaugarbólga.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrep*.
Augu	
<i>Algengar</i>	Bjúgur á augnlokum, aukin táramyndun, tárublæðing, tárubólga, augnþurrkur, þokusýn.
<i>Sjaldgæfar</i>	Augnerting, augnverkur, augntóttarbjúgur, hvítublæðing, sjónublæðing, hvarmabólga, sjónudepilsbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Drer á auga, gláka, doppubjúgur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blæðing í glerhlaupi*.
Eyru og vöndurhús	
<i>Sjaldgæfar</i>	Svimi, eyrnasuð, heyrnartap.
Hjarta	
<i>Sjaldgæfar</i>	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hjartabilun ³ , lungnabjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Hjartsláttaróregla, gáttatif, hjartastopp, hjartadrep, hjartaöng, gollurshússvökvi.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Gollurshússbólga*, gollurshússþrenging*.
Æðar⁴	
<i>Algengar</i>	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, blæðing.
<i>Sjaldgæfar</i>	Háþrýstingur, margúll, innanbasts margúll, kaldir útlímir, lágþrýstingur, æðakrampaheilkenni (Reynaud's phenomenon).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Segamyndun/segarek*.
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
<i>Algengar</i>	Mæði, blóðnasir, hósti.
<i>Sjaldgæfar</i>	Fleiðruvökvi ⁵ , verkur í koki og barkakýli, kokbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Fleiðruverkur, lungnatrefjun, lungnaháþrýstingur, lungnablæðing.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráð öndunarbílun ¹¹ *, millivefslungnasjúkdómur*.
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflun, kviðverkir. ⁶
<i>Algengar</i>	Vindgangur, þaninn kviður, maga-vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, magabólga.
<i>Sjaldgæfar</i>	Munnbólga, munnsæri, blæðing í meltingarfærum ⁷ , ropi, sortusaur, vélindabólga, skínuholsvökvi, magasár, blóðug uppköst, varaþroti, kyngingartregða, brisbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Ristilbólga, garnastífla, garnabólgujúkdómur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Garnastífla/teppa í meltingarvegi*, garnarof*, sarpbólga*, GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia])*.
Lifur og gall	
<i>Algengar</i>	Hækkuð lifrarendím.
<i>Sjaldgæfar</i>	Blóðbílirúbínhækkun, lifrabólga, gula.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Lifrabílun ⁸ , lifrardrep.
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar</i>	Bjúgur umhverfis augu, húðbólga/exem/útbrot.

<i>Algengar</i>	Kláði, andlitsbjúgur, húðþurrkur, hörundsroði, hárlos, nætursviti, ljósnæmis-viðbragð.
<i>Sjaldgæfar</i>	Bóluútbrot, mar, aukin svitamyndun, ofsakláði, flekkblæðingar, mar af minna tilefni en áður, gisið hár, vanlitun í húð, skinnflagningsbólga, brotnar neglur, hársekkbólga, depilblæðingar, sóri, purpuri, oflitun í húð, blöðruútsláttur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Bráð daufkyrningahúðsótt með sótthita (Sweets heilkenni), mislitun nagla, ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, regnbogaroði, ofnæmisæðabólga, Stevens-Johnson heilkenni, bráð útbreidd bóluútbrot (AGEP).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmoplantar erythrodysesthesia syndrome)*, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, flatskæningur*, eitrunardreplos húðþekju*, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS), sýndarporfyría*
Stoðkerfi og stoðvefur	
<i>Mjög algengar</i>	Vöðvakippir og krampar, stoðkerfisverkir þar með taldir vöðvaverkir ⁹ , liðverkir og beinverkir. ¹⁰
<i>Algengar</i>	Liðbólga
<i>Sjaldgæfar</i>	Stífleiki í liðum og vöðvum.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Vöðvamáttleysi, liðbólga, rákvöðvalýsa/vöðvakvilli.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blóðþurrðardrep/drep í mjöðm*, vaxtarskerðing hjá börnum*.
Nýru og þvágfæri	
<i>Sjaldgæfar</i>	Nýrnaverkir, blóð í þvagi, bráð nýrnabilun, aukin tíðni þvaglata.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Langvarandi nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar</i>	Brjóstastækkun hjá körlum, rístruflanir, miklar tíðablæðingar, óreglulegar tíðablæðingar, truflanir á kynlífi, sárar geirvörtur, brjóstastækkun, pungbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Blæðandi gulbú/blæðandi blaðra á eggjastokk.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar</i>	Vökvasöfnun og bjúgur, þreyta.
<i>Algengar</i>	Máttleysi, hiti, holdþingur, kalda, kuldaþrollur.
<i>Sjaldgæfar</i>	Brjóstverkur, lásleiki.
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Mjög algengar</i>	Þyngðaraukning.
<i>Algengar</i>	Þyngdartap.
<i>Sjaldgæfar</i>	Aukið kreatínín í blóði, aukinn kreatínfosfokinasi í blóði, aukinn lactat-dehydrogenasi í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði.
<i>Mjög sjaldgæfar</i>	Aukinn amylasi í blóði.

* Einkum hefur verið greint frá þessum aukaverkunum eftir markaðssetningu imatinibs. Hér er um að ræða tilvik sem greint hefur verið frá við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna sem og alvarlegar aukaverkanir úr yfirstandandi rannsóknum, framlengdum áætlunum um aðgang að lyfinu, klínískum lyfjafræðirannsóknum og rannsóknum í tengslum við ósamþykktar ábendingar. Vegna þess að hér er um að ræða tilkynningar úr þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf unnt að meta tíðni þeirra með vissu eða staðfesta orsakasamhengi við útsetningu fyrir imatinibi.

- 1 Oftast var greint frá lungnabólgu hjá sjúklingum með umbreytt CML og hjá sjúklingum með GIST.
- 2 Höfuðverkur var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum með GIST.
- 3 Á grundvelli sjúklingsára tengdust hjartaatvik, þ.m.t. hjartabilun, oftast sjúklingum með umbreytt (transformed) CML en sjúklingum með langvarandi CML.
- 4 Hitaroði í andliti og/eða á hálsi kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og blæðing (margúll, blæðing) kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC).
- 5 Oftast var greint frá fleiðruvökva hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC) en hjá sjúklingum með langvarandi CML.

- 6+7 Kviðverkir og blæðingar í meltingarvegi sáust oftast sjá sjúklingum með GIST.
- 8 Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um banvæna lifrabólgu og lifrardrep.
- 9 Stoðkerfisverkir meðan á meðferð með imatinibi stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.
- 10 Stoðkerfisverkir og annað því um líkt kom oftast fyrir hjá sjúklingum með CML en hjá sjúklingum með GIST.
- 11 Greint hefur verið frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm, alvarlegar sýkingar, alvarlega daufkyrningafæð og annað alvarlegt samhlíða ástand.

Afbrigðileg rannsóknarstofupróf

Blóðmynd

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

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

Lífefnafræði

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

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun lifrabólgu B

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

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

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

4.9 Ofskömmtun

Takmörkuð reynsla er af stærri skömmtum en ráðlögðum meðferðarskömmtum. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmtun með imatinibi með almennum aukaverkanatilkynningum og í rituðum heimildum. Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita honum viðeigandi meðferð við einkennum. Almennt var skráð niðurstaða þessara tilvika sú að ástand sjúklingsins batnaði eða hann náði sér að fullu. Greint hefur verið frá eftirtöldum tilvikum við mismunandi skammtabil:

Fullorðnir

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

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

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

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

Börn

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

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

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BCR-ABL týrósinínásahemlar, ATC-flokkur: L01EA01.

Verkunarháttur

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

Lyfhrif

Imatinib er prótein-týrósinínásahemill sem veldur öflugri hömlun á Bcr-Abl týrósinínása við *in vitro*, innan frumna og *in vivo* þétni. Efnið veldur sértækri hömlun á frumufjölgun og kemur af stað stýrðum frumudauða (apoptosis) í Bcr-Abl jákvæðum frumulínum jafnt sem nýjum hvítblæðifrumum hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML og brátt eítelfrumuhvítblæði (ALL).

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

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

Klínískar rannsóknir á langvarandi kyrningahvítblæði

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

Stór alþjóðleg, opin II. stigs rannsókn án samanburðar var gerð hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í bráðafasa sjúkdómsins. Að auki hafa börn verið meðhöndluð í tveimur I. stigs rannsóknum (hjá sjúklingum með CML eða brátt Ph+ hvítblæði) og einni II. stigs rannsókn.

Í klínísku rannsóknunum voru 38% sjúklinga ≥ 60 ára og 12% sjúklinga voru ≥ 70 ára.

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

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem fullkominni blóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði (þ.e. úthreinsun kímfrumna úr merg og blóði, en án þess að ná eðlilegum blóðgildum eins og við fullkomna svörun) eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML. Í þessari rannsókn náðu 31% sjúklinga blóðsvörun (36% sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og 22% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð) (tafla 2). Hlutfall svörunar var einnig hærri hjá sjúklingum sem fengu 600 mg (33%) samanborið við sjúklinga sem fengu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Fyrirliggjandi mat á miðgildi lifunar þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður var 7,7 mánuðir og 4,7 mánuðir hjá þeim sem fengið höfðu meðferð.

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

Tafla 2 Svörun í CML rannsóknum hjá fullorðnum

	Rannsókn 0102 Upplýsingar eftir 38 mánuði Kyrningabráðafasi, ($n=260$)
	% sjúklinga (CI _{95%})
Blóðsvörun ¹	31% (25,2-36,8)
Fullkomin blóðsvörun (CHR)	8%
Engar vísbendingar um hvítblæði (NEL)	5%
Aftur í stöðugan fasa (RTC)	18%
Meiriháttar litningasvörun ²	15% (11,2-20,4)
Fullkomin (Staðfest ³) [95% CI]	7% (2%) [0,6-4,4]
Að hluta	8%
¹ Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur): CHR: Í rannsókn 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, blóðflögur $\geq 100 \times 10^9/l$, engar blóðkímfrumur, BM kímfrumur (blasts) $< 5\%$ og enginn sjúkdómur utan mergs]. NEL Sömu skilmerki og fyrir CHR en $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15\%$ BM og PB kímfrumur (blasts), $< 30\%$ kímfrumur (blasts)+formerglingar í BM og PB, $< 20\%$ blákyrningar í PB, enginn sjúkdómur utan mergs, milta og lifrar. BM = beinmergur, PB = blóð (peripheral blood)	
² Skilmerki litningasvörunar: Meiriháttar svörun sameinar bæði fullkomna svörun og svörun að hluta: Fullkomin (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%).	

³ Heildar litningasvörun staðfest af öðru beinmergs litningamati framkvæmd a.m.k. einum mánuði eftir fyrstu beinmergsrannsóknina.

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

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

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

Klínískar rannsóknir á Ph+ ALL

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

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

Tafla 3 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi

Rannsókn ADE10	
Forkafli	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3, 4, 5; MTX 12 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðing sjúkdómshlés	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daga 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 klst.), daga 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 klst.) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., daga 22-25, 29-32
Upprætingarmeðferð I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 klst.), daga 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² til inntöku, daga 1-20
Upprætingarmeðferð II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5
Rannsókn AAU02	
Innleiðslumeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., daga 1-3, 15-16; VCR 2 mg heildarskammtur i.v., daga 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., daga 1, 8; Prednison 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² til inntöku, daga 1-28; MTX 15 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22
Upprætingarmeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 klst. i.v. (3 klst.), daga 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, dag 1
Rannsókn ADE04	
Forkafli	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðslumeðferð I	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; VCR 2 mg i.v., daga 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., daga 6-7, 13-14
Innleiðslumeðferð II	CP 1 g/m ² i.v. (1 klst.), daga 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² til inntöku, daga 26-46

Upprætingarmeðferð	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 klst.) daga 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), dag 5
Rannsókn AJP01	
Innleiðslumeðferð	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 klst.), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., daga 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag til inntöku
Upprætingarmeðferð	Meðferðir þar sem krabbameinslyf eru gefin til skiptis (alternating chemotherapy course): Háskammtakrabbameinslyfjameðferð með MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (með 12 klst. millibili), daga 2-3, í 4 meðferðarkeflla
Viðhaldsmeðferð	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-5
Rannsókn AUS01	
Innleiðslu-upprætingarmeðferð	Ofur-CVAD-skömmun (hyper-CVAD regimen): CP 300 mg/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), daga 1-3; Vincristin 2 mg i.v., daga 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 klst.), dag 4; DEX 40 mg/sólarhring daga 1-4 og 11-14, til skiptis við MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 klst., með 12 klst. millibili), daga 2-3 (samts 8 meðferðarlotur)
Viðhaldsmeðferð	VCR 2 mg i.v. mánaðarlega í 13 mánuði; Prednisolon 200 mg til inntöku, 5 daga í mánuði í 13 mánuði
Í öllum meðferðunum voru gefnir sterar til fyrirbyggjandi verkunar hvað varðar miðtaugakerfið.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosamid; DEX: dexamethason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: í bláæð.	

Börn: Í rannsókn 12301, tóku samtals 93 börn, unglingar og ungir fullorðnir sjúklingar (frá 1 til 22 ára) með Ph+ ALL þátt í opinni, fjölsetra, óslembaðri, III. stigs hóprannsókn með raðbundinni (sequential) aðferð, og fengu meðferð með imatinibi (340 mg/m²/sólarhring) samhliða öflugri krabbameinslyfjameðferð eftir innleiðslumeðferð. Imatinib var gefið með hléum í hópum 1-5, og stóð meðferðin með imatinibi lengur og byrjaði fyrr eftir því um hvaða hóp var að ræða; hópur 1 fékk vægust meðferðina og hópur 5 öflugustu meðferðina með imatinibi (í flesta daga og með samfelldri daglegri gjöf imatinibs í fyrstu krabbameinslyfjameðferðarlotunni). Samfelld dagleg útsetning fyrir imatinibi snemma í meðferðinni samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum í hóp 5 (n=50) lengdi lifun án tilvika í 4 ár (event-free survival [EFS]) samanborið við sögulegan samanburðarhóp (n=120) sjúklinga sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð án imatinibs (69,6% samanborið við 31,6%, tilgreint í sömu röð). Áætluð heildarlifun í 4 ár hjá sjúklingum í hóp 5 var 83,6% samanborið við 44,8% hjá sögulegum samanburðarhópi. 20 af 50 (40%) sjúklingum í hóp 5 fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell transplant).

Tafla 4 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi í rannsókni I2301

Upprætingarhluti 1 (3 vikur)	VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /skammt á 3 klst. fresti, x 8 skammtar/sólarhring, i.v.): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 6-15 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi I.t. metótrexat (aðlagð að aldri): dagur 1 EINGÖNGU Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 8 og 15
Upprætingarhluti 2 (3 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagur 1 ARA-C (3 g/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4, i.v.): dagar 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 4-13 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi
Endurinnleiðsluhluti 1 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21
Eflingarhluti 1 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst. i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16 og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44
Endurinnleiðsluhluti 2 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21
Eflingarhluti 2 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16, og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta skammt ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44

Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 1–4	MTX (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 8-28 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 8, 15 og 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 MESNA i.v. dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 34-43
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 5	Geislun á höfuð (einungis hluti 5) 12 Gy í 8 hlutum fyrir alla sjúklinga sem eru CNS1 og CNS2 við greiningu 18 Gy í 10 hlutum fyrir sjúklinga sem eru CNS3 við greiningu VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 11-56 (Gera skal hlé á 6-MP þá 6-10 sólarhringa sem geislun á höfuð stendur yfir, frá 1. degi 5. lotu. Hefja skal meðferð með 6-MP aftur á 1. degi eftir að geislun á höfuðkúpu lýkur.) Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-56 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50

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

RannsóknAIT07 var fjölsetra, opin, slémbuð, II/III stigs rannsókn sem í tóku þátt 128 sjúklingar (1 árs til < 18 ára) sem fengu meðferð með imatinibi samhliða krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um öryggi úr þessari rannsókn virðast vera í samræmi við upplýsingar um öryggi imatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

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

Klínískar rannsóknir á MDS/MPD

Reynsla af notkun imatinibs við þessari ábendingu er mjög takmörkuð og byggist á blóð- og litningasvörunarhlutföllum. Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengri lifun. Í einni opinni, fjölsetra, II. stigs klínískri rannsókn (rannsókn B2225) var lagt mat á imatinib hjá fjölbreytilegu sjúklingaþýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR proteintyrosinkinasa. Í þessari rannsókn tóku þátt 7 sjúklingar með MDS/MPD sem fengu meðferð með 400 mg af imatinib á sólarhring. Þrír sjúklingar náðu heildarblóðsvörun (CHR) og einn sjúklingur náði blóðsvörun að hluta (PHR). Þegar upphaflega

greiningin fór fram höfðu þrír af fjórum sjúklingum með staðfesta PDGFR endurröðun erfðavísa náð blóðsvörun (2 CHR og 1 PHR). Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 72 ára.

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

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

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með MDS/MPD. Í 4 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 3 mánaða til 4 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 92,5 til 340 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, litningasvörun og/eða klínískri svörun.

Klínískar rannsóknir á HES/CEL

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

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með HES/CEL. Í 3 birtum heimildum var greint frá 3 sjúklingum með HES og CEL í tengslum við PDGFR endurröðun

erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 ára til 16 ára og fengu imatinib í skammtinum 300 mg/m² á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 200 til 400 mg á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, fullri litingasvörun og/eða fullri sameindasvörun.

Klínískar rannsóknir á DFSP

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

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

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf imatinibs

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

Frásög

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

Dreifing

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

Umbrot

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

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

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

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

Brotthvarf

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

Lyfjahvörf í plasma

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

Lyfjahvörf sjúklingahópa

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

Lyfjahvörf hjá börnum

Eins og hjá fullorðnum sjúklingum frásagaðist imatinib hratt eftir inntöku hjá börnum í bæði I. stigs og II. stigs rannsóknum. Skammtar hjá börnum sem nema 260 og 340 mg/m^2 /sólarhring náðu svipaðri útsetningu hlutfallslega og 400 mg og 600 mg skammtar handa fullorðnum sjúklingum. Samanburður $\text{AUC}_{(0-24)}$ á degi 8 og degi 1 við 340 mg/m^2 /sólarhring skammta leiddi í ljós 1,7 falda uppsöfnun lyfsins eftir endurtekna skammta einu sinni á dag.

Samkvæmt samantekinni greiningu á lyfjahvörfum hjá börnum með blóðsjúkdóma (CML, Ph+ ALL eða aðra blóðsjúkdóma sem meðhöndlaðir eru með imatinibi), eykst úthreinsun imatinibs með auknu líkamsyfirborði. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum líkamsyfirborðs, höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull (BMI) ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir imatinibi. Greiningin staðfesti að útsetning fyrir imatinibi hjá börnum sem fá 260 mg/m^2 einu sinni á sólarhring (ekki meira en 400 mg einu sinni á sólarhring) eða 340 mg/m^2 einu sinni á sólarhring (ekki meira en 600 mg einu sinni á sólarhring) var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400 mg eða 600 mg af imatinibi einu sinni á sólarhring.

Skert líffærastarfsemi

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

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Marklíffærið hjá rottum og hundum var lifrin. Væg til í meðallagi mikil aukning transamínasa og smávægileg lækkun á kólesteróli, þriglýseríðum, heildarpróteinum og albúmini sáust hjá báðum tegundunum. Engar vefjameinafræðilegar breytingar sáust í rottulifur. Alvarlegar eiturverkanir á lifur komu fram hjá hundum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða hækkunir á lifrarendinum, drep í lifrarfrumum, drep í gallrás og vefjaauka í gallrás.

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

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

Talið var að imatinib hefði ekki eiturverkanir á erfðaeftni þegar það var prófað í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf), í *in vitro* spendýrafrumuprófi (eitilfrumuæxli músa) og *in vivo* smákjarnaprófi í rottum. Staðfest var í *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir imatinib að það hefur eiturverkanir á erfðaeftni (eggjastokkar kinnahamstra) hvað varðar litningaskemmdir við örvuð umbrot (metabolic activation). Tvö milliefni í framleiðsluferlinu, sem eru einnig til staðar í fullbúnu lyfinu, eru jákvæð í stökkbreytingaprófi Ames. Annað af þessum milliefnum er einnig jákvætt í eitilfrumuæxlaprófi músa.

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

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

Imatinib olli fósturskemmdum þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar hjá rottum við skammta

≥ 100 mg/kg sem er u.þ.b. jafnt stærsta ráðlögðum 800 mg/sólarhring skammti, á grundvelli líkamsyfirborðs. Fósturskemmdirnar eru útheili (exencephaly) eða heilahauull, vöntun/minnkun á ennisbeini og vöntun á hvirfilbeini. Þessi áhrif sáust ekki við skammta ≤ 30 mg/kg.

Engin ný marklíffæri komu fram í rannsókninni á eiturveikunum á þroska hjá ungum rottum (dagur 10 til 70 eftir got) með tilliti til þekktra marklíffæra hjá fullorðnum rottum. Í rannsókninni á eiturveikunum hjá ungvíði komu fram áhrif á vöxt, seinkun á opnun legganga og seinkun kynþroska (preputial separation) við 0,3 til 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m². Að auki kom fram aukin dánartíðni hjá ungum dýrum (í kringum þann tíma sem þau hættu á spena) við um það bil 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m².

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

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

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

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

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

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi

Kópóvídón

Krospóvídón

Natríumsterýlfúmarat

Vatnsfælin kísilkvoða

Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð

Pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið

Talkúm

Gult járnnoxíð (E172)
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Lesítín (soja) (E322)
Xantangúmmí (E415)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
2 ár

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur
21 mánuður

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Al/PVC/Aclar þynnur. Ein þynna inniheldur 10 töflur.

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
Pakkningin inniheldur 10, 20, 30, 60, 90, 120 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur
Pakkningin inniheldur 10, 30, 60 eða 90 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/825/008
EU/1/13/825/009
EU/1/13/825/010
EU/1/13/825/011
EU/1/13/825/012
EU/1/13/825/013
EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur
EU/1/13/825/015
EU/1/13/825/016
EU/1/13/825/017
EU/1/13/825/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. apríl 2013
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 8. janúar 2018

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI II

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,

RO-011171 Búkarest

Rúmenía

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

Lyf sem eingöngu má nota eftir ávísun tiltekinna sérfræðilækna (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Við útgáfu markaðsleyfis er þess ekki krafist að samantektir um öryggi lyfsins séu lagðar fram fyrir þetta lyf. Samt sem áður skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins ef lyfið er á lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83 og er birtur í vefgátt fyrir evrópsk lyf.

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

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Á ekki við.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hart hylki inniheldur 50 mg af imatinibi (sem mesilat)

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

30 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til notkunar samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/825/001 30 hylki
EU/1/13/825/002 90 hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Imatinib Actavis 50 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVITT STRIKAMERKI

<Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

24 hörð hylki
48 hörð hylki
60 hörð hylki
96 hörð hylki
120 hörð hylki
180 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til notkunar samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/825/003 24 hylki
EU/1/13/825/004 48 hylki
EU/1/13/825/019 60 hylki
EU/1/13/825/005 96 hylki
EU/1/13/825/006 120 hylki
EU/1/13/825/007 180 hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imatinib Actavis 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

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

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 hörð hylki
30 hörð hylki
60 hörð hylki
90 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til notkunar samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Imatinib Actavis 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 50 mg hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Actavis logo]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 100 mg hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Actavis logo]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 400 mg hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Actavis logo]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 100 mg filmhúðaðar töflur
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur lesitín (soja) (E322). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmhúðaðar töflur
20 filmhúðaðar töflur
30 filmhúðaðar töflur
60 filmhúðaðar töflur
90 filmhúðaðar töflur
120 filmhúðaðar töflur
180 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til notkunar samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/825/008 10 töflur
EU/1/13/825/009 20 töflur
EU/1/13/825/010 30 töflur
EU/1/13/825/011 60 töflur
EU/1/13/825/012 90 töflur
EU/1/13/825/013 120 töflur
EU/1/13/825/014 180 töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imatinib Actavis 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat)

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur lesitín (soja) (E322). Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

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

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til notkunar samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Ísland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/13/825/015 10 töflur
EU/1/13/825/016 30 töflur
EU/1/13/825/017 60 töflur
EU/1/13/825/018 90 töflur

13. LOTUNÚMER<, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Imatinib Actavis 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

<2D barcode carrying the unique identifier included.>

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

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

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 100 mg töflur
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Actavis logo]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

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

1. HEITI LYFS

Imatinib Actavis 400 mg töflur
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

[Actavis logo]

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNÐ

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib Actavis 50 mg hörð hylki imatinib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

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

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

Imatinib Actavis er til meðferðar við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnt kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.

Hjá fullorðnum sjúklingum er Imatinib Actavis ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn er kominn á hæsta stig (bráðafasa). Hjá börnum og unglingum má nota Imatinib Actavis við mismunandi fösum sjúkdómsins (jafnvægis-, hröðunar- og bráðafasa).

- **Fíladelíuflutnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib Actavis er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumna fjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar vexti þessara frumna.

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

Leitaðu til læknisins ef þú þarfnast frekari upplýsinga um hvernig Imatinib Actavis verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis

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

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

Ekki má nota Imatinib Actavis

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

Ef þetta á við um þig **skalt þú láta lækinn vita án þess að nota Imatinib Actavis.**

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib Actavis er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál.
- ef þú notar lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib Actavis gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Imatinib Actavis er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við um þig **skalt þú láta lækinn vita áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólvörnastuðli (SPF). Þessar varúðaráðstafanir eiga einnig við um börn.

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

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

Börn og unglingar

Imatinib Actavis er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib Actavis handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib Actavis stækki hægar en eðlilegt er.

Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknunum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib Actavis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf fengin án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúruleg lyf (svo sem jóhannesarjurt). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib Actavis. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib Actavis, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib Actavis. Imatinib Actavis getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

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

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib Actavis á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib Actavis er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

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

Imatinib Actavis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Imatinib Actavis

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

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

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

Hve mikið á að nota af Imatinib Actavis

Notkun handa fullorðnum

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

- Ef þú ert í meðferð við CML:

Venjulegur upphafsskammtur er 600 mg sem er tekinn sem 12 hylki **einu sinni** á dag.

Læknirinn getur ávísað stærri eða minni skammti í samræmi við svörun þína við meðferðinni. Ef dagsskammturinn er 800 mg (16 hylki) skalt þú taka 8 hylki að morgni og 8 hylki að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá eru tekin 12 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá eru tekin 8 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá eru tekin 2 hylki **einu sinni** á sólarhring. Vera má að lækningin auki skammtinn í 400 mg, en þá eru tekin 8 hylki **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (16 hylki), en þá eru tekin 8 hylki að morgni og 8 hylki að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum

Læknirinn ákveður hve mörg hylki af Imatinib Actavis á að gefa barninu. Magn Imatinib Actavis fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð.

Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annað hvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib Actavis

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

Hve lengi á að nota Imatinib Actavis

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

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

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

Ef gleymist að taka Imatinib Actavis

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur

fyrir einhverju af eftirtöldu:

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

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

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

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

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

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

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

Aðrar aukaverkanir geta verið:

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

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

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

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

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

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

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

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blóðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.

Ef einhver þessara aukaverkana er veruleg, **skaltu láta lækinn vita**.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Imatinib Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib Actavis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat). Hvert hylki inniheldur 50 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru: Innihald hylkisins: örkristallaður sellulósi, kópóvídón, krospóvídón, natríumsterýlfúmarat, kísilkvoða (vatnsfælin og vatnsfri). Hylkið sjálft: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnóxið (E172). Prentblek: gljálakk, svart járnóxið (E172), própýlenglýkol, ammóníumlausn, kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Imatinib Actavis og pakkningastærðir

Hart hylki með ljósgulum efri hluta og ljósgulum neðri hluta sem merktur er 50 mg með svörtu bleki. Hylkið inniheldur ljósgult duft.

Pakkningastærðir:

Hylkin fást í álþynnupakkningum með 30 eða 90 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib Actavis 100 mg hörð hylki imatinib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

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

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

Imatinib Actavis er til meðferðar við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnt kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.

Hjá fullorðnum sjúklingum er Imatinib Actavis ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn er kominn á hæsta stig (bráðafasa). Hjá börnum og unglingum má nota Imatinib Actavis við mismunandi fösum sjúkdómsins (jafnvægis-, hröðunar- og bráðafasa).

- **Fíladelfínulitnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib Actavis er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumna fjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar vexti þessara frumna.

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

Leitaðu til læknisins ef þú þarfnast frekari upplýsinga um hvernig Imatinib Actavis verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis

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

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

Ekki má nota Imatinib Actavis

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

Ef þetta á við um þig **skalt þú láta lækinn vita án þess að nota Imatinib Actavis.**

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib Actavis er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál.
- ef þú notar lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib Actavis gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Imatinib Actavis er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við um þig **skalt þú láta lækinn vita áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólvörnastuðli (SPF). Þessar varúðarástafanir eiga einnig við um börn.

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

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

Börn og unglingar

Imatinib Actavis er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib Actavis handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib Actavis stækki hægar en eðlilegt er.

Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknunum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib Actavis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf fengin án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúruleg lyf (svo sem jóhannesarjurt). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib Actavis. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib Actavis, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib Actavis. Imatinib Actavis getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

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

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib Actavis á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib Actavis er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

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

Imatinib Actavis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Imatinib Actavis

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

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

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

Hve mikið á að nota af Imatinib Actavis

Notkun handa fullorðnum

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

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er 600 mg sem er tekinn sem 6 hylki **einu sinni** á dag.

Læknirinn getur ávísað stærri eða minni skammti í samræmi við svörun þína við meðferðinni. Ef dagsskammturinn er 800 mg (8 hylki) skalt þú taka 4 hylki að morgni og 4 hylki að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá eru tekin 6 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá er tekið eitt hylki **einu sinni** á sólarhring. Vera má að lækningin auki skammtinn í 400 mg, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (8 hylki), en þá eru tekin 4 hylki að morgni og 4 hylki að kvöldi.

Notkun handa börnum og unglingum

Læknirinn ákveður hve mörg hylki af Imatinib Actavis á að gefa barninu. Magn Imatinib Actavis fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð.

Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annað hvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib Actavis

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

Hve lengi á að nota Imatinib Actavis

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

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

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

Ef gleymist að taka Imatinib Actavis

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur

fyrir einhverju af eftirtöldu:

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

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

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

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

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

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

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

Aðrar aukaverkanir geta verið:

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

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

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

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

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

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

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

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blóðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.

Ef einhver þessara aukaverkana er veruleg, **skaltu láta lækinn vita**.

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Imatinib Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib Actavis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat). Hvert hylki inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru: Innihald hylkisins: örkristallaður sellulósi, kópívídón, krospóvídón, natríumsterýlfúmarat, kísilkvoða (vatnsfælin og vatnsfrí). Hylkið sjálft: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172). Prentblek: gljálakk, svart járnoxíð (E172), própýlenglýkol, ammóníumlausn, kalíumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Imatinib Actavis og pakkningastærðir

Hart hylki með ljósappelsínugulum efri hluta og ljósappelsínugulum neðri hluta sem merktur er 100 mg með svörtu bleki. Hylkið inniheldur ljósgult duft.

Pakkningastærðir:

Hylkin fást í álþynnupakkningum með 24, 48, 60, 96, 120 eða 180 hylkjum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib Actavis 400 mg hörð hylki imatinib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

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

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

Imatinib Actavis er til meðferðar við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnt kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.

Hjá fullorðnum sjúklingum er Imatinib Actavis ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn er kominn á hæsta stig (bráðafasa). Hjá börnum og unglingum má nota Imatinib Actavis við mismunandi fösum sjúkdómsins (jafnvægis-, hröðunar- og bráðafasa).

- **Fíladelífúlitnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib Actavis er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumna fjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar vexti þessara frumna.

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

Leitaðu til læknisins ef þú þarfnast frekari upplýsinga um hvernig Imatinib Actavis verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis

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

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

Ekki má nota Imatinib Actavis

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

Ef þetta á við um þig **skalt þú láta lækinn vita án þess að nota Imatinib Actavis.**

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib Actavis er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál.
- ef þú notar lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib Actavis gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Imatinib Actavis er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við um þig **skalt þú láta lækinn vita áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólvörnuþætti (SPF). Þessar varúðarástafanir eiga einnig við um börn.

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

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

Börn og unglingar

Imatinib Actavis er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib Actavis handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib Actavis stækki hægar en eðlilegt er.

Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknunum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib Actavis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf fengin án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúruleg lyf (svo sem jóhannesarjurt). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib Actavis. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib Actavis, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib Actavis. Imatinib Actavis getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

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

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib Actavis á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib Actavis er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

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

Imatinib Actavis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hörðu hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Imatinib Actavis

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

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

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

Hve mikið á að nota af Imatinib Actavis

Notkun handa fullorðnum

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

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er 600 mg sem er tekinn sem eitt 400 mg hylki og tvö 100 mg hylki **einu sinni** á dag.

Læknirinn getur ávísað stærri eða minni skammti í samræmi við svörun þína við meðferðinni. Ef dagsskammturinn er 800 mg (tvö hylki) skalt þú taka eitt hylki að morgni og annað hylki að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg sem er tekinn er sem eitt 400 mg hylki og tvö 100 mg hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg sem er tekinn er sem eitt hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá eru tekin eitt 100 mg hylki **einu sinni** á sólarhring. Vera má að lækningin auki skammtinn í 400 mg sem er tekinn er sem eitt 400 mg hylki **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (tvö hylki) sem er tekinn er sem eitt hylki að morgni og annað hylki að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum

Læknirinn ákveður hve mörg hylki af Imatinib Actavis á að gefa barninu. Magn Imatinib Actavis fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð.

Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annað hvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib Actavis

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

Hve lengi á að nota Imatinib Actavis

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

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

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

Ef gleymist að taka Imatinib Actavis

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

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

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

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

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

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gultun húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra ofnæmisviðbragða).
- Langvarandi nýrnabilun.

- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

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

Aðrar aukaverkanir geta verið:

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

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

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

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

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

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

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

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blöðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglíngum.

Ef einhver þessara aukaverkana er veruleg, **skaltu láta lækinn vita.**

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Imatinib Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib Actavis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat). Hvert hylki inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru: Innihald hylkisins: örkristallaður sellulósi, kópóvídón, krospóvídón, natriumsterýlfúmarat, kísilkvoða (vatnsfælin og vatnsfrí). Hylkið sjálft: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172), svart járnnoxíð (E172).
Prentblek: gljálakk-45%, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkol, ammóníumhýdroxíð 28%.

Lýsing á útliti Imatinib Actavis og pakkningastærðir

Hart hylki með ógagnsæjum appelsínugulum efri hluta og neðri hluta sem merktur er 400 mg með svörtu bleki. Hylkið inniheldur ljósgult duft.

Pakkningastærðir:

Hylkin fást í álþynnupakkningum með 10, 30, 60 eða 90 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib Actavis 100 mg filmuhúðaðar töflur imatinib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

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

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

Imatinib Actavis er til meðferðar við:

Langvinnu kyrningahvítblæði (CML). Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnt kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.

Hjá fullorðnum sjúklingum er Imatinib Actavis ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn er kominn á hæsta stig (bráðafasa). Hjá börnum og unglingum má nota Imatinib Actavis við mismunandi fösum sjúkdómsins (jafnvægis-, hröðunar- og bráðafasa).

- **Fíladelfínitnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib Actavis er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumna fjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar vexti þessara frumna.

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

Leitaðu til lækisins ef þú þarfnast frekari upplýsinga um hvernig Imatinib Actavis verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis

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

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

Ekki má nota Imatinib Actavis

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

Ef þetta á við um þig skalt þú láta lækinn vita **án þess að nota Imatinib Actavis.**

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib Actavis er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál.
- ef þú notar lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib Actavis gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Imatinib Actavis er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skalt þú láta lækinn vita **áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólvörnastuðli (SPF). Þessar varúðarástafanir eiga einnig við um börn.

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

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

Börn og unglingar

Imatinib Actavis er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib Actavis handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib Actavis stækki hægar en eðlilegt er.

Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknunum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib Actavis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf fengin án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúruleg lyf (svo sem jóhannesarjurt). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib Actavis. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib Actavis, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib Actavis. Imatinib Actavis getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

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

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib Actavis á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib Actavis er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

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

Imatinib Actavis inniheldur lesitín (soja)

Ef þú ert með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja skalt þú ekki nota lyfið.

Imatinib Actavis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Imatinib Actavis

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

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

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

Hve mikið á að nota af Imatinib Actavis

Notkun handa fullorðnum

Læknirinn ákveður nákvæmlega hve margar töflur af Imatinib Actavis á að nota.

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er 600 mg sem er tekinn sem 6 töflur **einu sinni** á dag.

Læknirinn getur ávísað stærri eða minni skammti í samræmi við svörun þína við meðferðinni. Ef dagsskammturinn er 800 mg (8 töflur) skalt þú taka 4 töflur að morgni og 4 töflur að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá eru teknar 6 töflur **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá eru teknar 4 töflur **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá er tekin 1 tafla **einu sinni** á sólarhring. Vera má að læknirinn auki skammtinn í 400 mg, en þá eru teknar 4 hylki **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (8 töflur), en þá eru teknar 4 töflur að morgni og 4 töflur að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum

Læknirinn ákveður hve margar töflur af Imatinib Actavis á að gefa barninu. Magn Imatinib Actavis fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð.

Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annað hvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib Actavis

- **Taka á Imatinib Actavis inn með mat.** Það hjálpar til við að vernda þig gegn magavandamálum þegar þú notar Imatinib Actavis.
- **Gleypið töflurnar heilar með stóru glasi af vatni.**
Töflunni er hægt að skipta í jafna skammta.

Ef þú getur ekki gleypt töflurnar má leysa þær upp í glasi með venjulegu vatni eða kolskýrðu vatni eða eplasafa:

- Notið um það bil 50 ml fyrir hverja 100 mg töflu.
- Hrærið í með skeið þar til töflurnar eru alveg uppleystar.
- Þegar taflan er uppleyst skaltu drekka allan vökvann úr glasinu strax. Leifar af uppleystum töflum geta verið eftir í glasinu.

Hve lengi á að nota Imatinib Actavis

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

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

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

Ef gleymist að taka Imatinib Actavis

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

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

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

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

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

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

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

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gulgum húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra

- ofnæmisviðbragða).
- Langvarandi nýrnabilun.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

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

Aðrar aukaverkanir geta verið:

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

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

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

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

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

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

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

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blóðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.

Ef einhver þessara aukaverkana er veruleg, **skaltu láta lækinn vita.**

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Imatinib Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib Actavis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat). Hver tafla inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kópóvídón, krosópóvídón, natríumsterýlfúmarat, kísilkvoða (vatnsfælin og vatnsfrí), pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið, talkúm, gult járnoxíð (E172), títantvíoxíð (E171), rautt járnoxíð (E172), lesitín (soja) (E322), xantangúmmí (E415).

Lýsing á útliti Imatinib Actavis og pakkningastærðir

Kringlótt, tvíkúpt, dökkgul til brúnleit filmuhúðuð tafla, merkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „36“ með deiliskoru á hinni hliðinni.

Pakkningastærðir:

Töflurnar fást í álpynnupakkningum með 10, 20, 30, 60, 90, 120 eða 180 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Imatinib Actavis 400 mg filmuhúðaðar töflur imatinib

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

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

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

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

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

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

Imatinib Actavis er til meðferðar við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnt kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.

Hjá fullorðnum sjúklingum er Imatinib Actavis ætlað til notkunar þegar sjúkdómurinn er kominn á hæsta stig (bráðafasa). Hjá börnum og unglingum má nota Imatinib Actavis við mismunandi fösum sjúkdómsins (jafnvægis-, hröðunar- og bráðafasa).

- **Fíladelíulitnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna.

Imatinib Actavis er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumna fjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.

- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Imatinib Actavis hamlar vexti þessara frumna.

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

Leitaðu til læknisins ef þú þarfnast frekari upplýsinga um hvernig Imatinib Actavis verkar eða hvers vegna lyfinu hefur verið ávísað handa þér.

2. Áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis

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

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

Ekki má nota Imatinib Actavis

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

Ef þetta á við um þig skalt þú láta lækinn vita **án þess að nota Imatinib Actavis.**

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

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Imatinib Actavis er notað:

- ef þú ert með eða hefur haft lifrar-, nýrna- eða hjartavandamál.
- ef þú notar lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur nokkurn tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Imatinib Actavis gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Imatinib Actavis er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við um þig skalt þú láta lækinn vita **áður en byrjað er að nota Imatinib Actavis.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólvörnastuðli (SPF). Þessar varúðaráðstafanir eiga einnig við um börn.

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

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

Börn og unglingar

Imatinib Actavis er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Imatinib Actavis handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Imatinib Actavis stækki hægar en eðlilegt er.

Læknirinn mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknnum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Imatinib Actavis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t. lyf fengin án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúruleg lyf (svo sem jóhannesarjurt). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Imatinib Actavis. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Imatinib Actavis, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Imatinib Actavis. Imatinib Actavis getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

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

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Imatinib Actavis á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Imatinib Actavis á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Imatinib Actavis stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Imatinib Actavis er ráðlagt að ráðfæra sig við lækninn.

Akstur og notkun véla

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

Imatinib Actavis inniheldur lesítín (soja)

Ef þú ert með ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja skalt þú ekki nota lyfið.

Imatinib Actavis inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Imatinib Actavis

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

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

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

Hve mikið á að nota af Imatinib Actavis

Notkun handa fullorðnum

Læknirinn ákveður nákvæmlega hve margar töflur af Imatinib Actavis á að nota.

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er 600 mg sem er tekinn sem ein 400 mg tafla og tvær 100 mg töflur **einu sinni** á dag.

Læknirinn getur ávísað stærri eða minni skammti í samræmi við svörun þína við meðferðinni. Ef dagsskammturinn er 800 mg (2 töflur) skalt þú taka eina töflu að morgni og aðra töflu að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá er tekin ein 400 mg tafla og tvær 100 mg töflur **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá er tekin ein tafla **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá er tekin ein 100 mg tafla **einu sinni** á sólarhring. Vera má að læknirinn auki skammtinn í 400 mg, en þá er tekin ein 400 mg tafla **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (2 töflur), en þá er tekin ein tafla að morgni og önnur tafla að kvöldi.

Notkun handa börnum og unglingum

Læknirinn ákveður hve margar töflur af Imatinib Actavis á að gefa barninu. Magn Imatinib Actavis fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð.

Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annað hvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helling skammtsins að morgni og hinn helling skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Imatinib Actavis

- **Taka á Imatinib Actavis inn með mat.** Það hjálpar til við að vernda þig gegn magavandamálum þegar þú notar Imatinib Actavis.
- **Gleypið töflurnar heilar með stóru glasi af vatni.**
Deiliskoran er ekki ætlou til að brjóta töfluna.

Ef þú getur ekki gleypt töflurnar má leysa þær upp í glasi með venjulegu vatni eða kolsýrðu vatni eða eplasafa:

- Notið um það bil 200 ml fyrir hverja 400 mg töflu.
- Hræið í með skeið þar til töflurnar eru alveg uppleystar.
- Þegar taflan er uppleyst skaltu drekka allan vökvann úr glasinu strax. Leifar af uppleystum töflum geta verið eftir í glasinu.

Hve lengi á að nota Imatinib Actavis

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

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

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

Ef gleymist að taka Imatinib Actavis

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

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

notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

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

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

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

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

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

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

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

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gulgum húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir

brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra ofnæmisviðbragða).

- Langvarandi nýrnabilun.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

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

Aðrar aukaverkanir geta verið:

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

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

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

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

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

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

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

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blöðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.

Ef einhver þessara aukaverkana er veruleg, **skaltu láta lækinn vita.**

Tilkynning aukaverkana

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

5. Hvernig geyma á Imatinib Actavis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

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

Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við hærri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

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

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

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Imatinib Actavis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinib (sem mesilat). Hver tafla inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi, kópóvídón, krosópóvídón, natríumsterýlfúmarat, kísilkvoða (vatnsfælin og vatnsfrí), pólývínýlalkóhól, að hluta vatnsrofið, talkúm, gult járnóxíð (E172), títantvíoxíð (E171), rautt járnóxíð (E172), lesitín (soja) (E322), xantangúmmí (E415).

Lýsing á útliti Imatinib Actavis og pakkningastærðir

Sporöskjulaga, tvíkúpt dökkgul til brúnleit filmuhúðuð tafla, merkt með merki fyrirtækisins á annarri hliðinni og „37“ með deiliskoru á hinni hliðinni.

Pakkningastærðir:

Töflurnar fást í álpynnupakkningum með 10, 30, 60 eða 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
Ísland

Framleiðandi

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Búkarest
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland
ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti
UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα
Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France
Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland
Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland
Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

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