VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter
Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).
Hver filmdrasjert tablett inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett)

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter:
Brunoransje, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, preget på den ene siden med 'IM' og 'T1' på hver side av delestreken og glatt på den andre siden.

Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tabletter:
Brunoransje, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, preget på den ene siden med 'IM' og 'T2' på hver side av delestreken og glatt på den andre siden.

Tabletten har delestrek men skal ikke deles.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Imatinib Accord er indisert ved behandling av

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

Effekt av imatinib på utfallet av beinmargstransplantasjon er ikke kjent.
Imatinib Accord er indisert ved

- behandling av voksne pasienter med Kit (CD 117) positive inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST).
- adjuvant behandling av voksne pasienter som har signifikant risiko for tilbakefall etter reseksjon av Kit (CD 117) positiv GIST. Pasienter med lav eller veldig lav risiko for tilbakefall bør ikke få adjuvant behandling.
- behandling av voksne pasienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), og hos voksne pasienter med tilbakevendende og/eller metastatisk DFSP som ikke er egnet for

kirurgi.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering ved KML hos voksne
Anbefalt dose av Imatinib Accord er 400 mg/dag hos voksne pasienter med KML i kronisk fase. KML i kronisk fase er definert ved at alle de følgende kriteriene er til stede: Blastceller < 15 % i blod og beinmarg, basofile i perifert blod < 20 %, trombocytter > 100 x 10^9/l.

Anbefalt dose av Imatinib Accord er 600 mg/dag hos voksne pasienter i akselerert fase. Akselerert fase er definert ved tilstedeværelsen av en av følgende kriterier: Blastceller ≥ 15 %, men < 30 % i blod eller beinmarg, blastceller og promyelocytter ≥ 30 % i blod eller beinmarg (under forutsetning av < 30 % blastceller), basofile i perifert blod ≥ 20 %, trombocytter < 100 x 10^9/l uavhengig av behandling.

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

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

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

Dosering ved KML hos barn og ungdom
Dosering hos barn og ungdom bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m^2). Dosen på 340 mg/m^2 daglig anbefales hos barn og ungdom med KML i kronisk fase og fremskreden fase (total dose på 800 mg skal ikke overskrides). Behandlingen kan gis som én daglig dose eller den daglige dosen kan deles i to administrasjoner – én om morgenen og én om kvelden. Doseanbefalingen er pr. idag basert på et lite antall pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring med behandling av barn under 2 år.

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

Dosering ved Ph+ ALL hos voksne pasienter

Anbefalt dose av Imatinib er 600 mg/dag til voksne pasienter med Ph+ ALL. Hematologer med erfaring i håndtering av denne sykdommen bør overvåke behandlingen gjennom alle behandlingsfasene.

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

Hos voksne pasienter med tilbakefall eller motstandsdyktig Ph+ ALL er monoterapi med Imatinib med 600 mg/dag sikkert og effektivt og kan gis inntil det oppstår sykdomsprogresjon.

Dosering ved Ph+ ALL hos barn og ungdom
Dosering hos barn og ungdom bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m^2). Dosen på 340 mg/m^2 daglig anbefales hos barn og ungdom med Ph+ ALL (total dose på 600 mg skal ikke overskrides).

Dosering ved MDS/MPD
Anbefalt dose av Imatinib Accord er 400 mg/dag til voksne pasienter med MDS/MPD.

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

Dosering ved HES/KEL
Anbefalt dose av Imatinib Accord er 100 mg/dag til voksne pasienter med HES/KEL.

Doseøkning fra 100 mg til 400 mg kan vurderes hvis det ikke er oppstått bivirkninger, og dersom det vurderes at behandlingsresponsen ikke er tilstrekkelig.

Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har nytte av den.

Dosering ved GIST
Anbefalt dose av Imatinib Accord er 400 mg/dag til voksne pasienter med inoperable og/eller metastaserende maligne GIST.

Det er begrenset hvilke data som finnes på effekten av doseøkninger fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg hos de pasientene som progredierer på den laveste dosen (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarighet: I kliniske studier på pasienter med GIST fortsatte behandling med imatinib inntil sykdomsprogresjon. Behandlingslengden hadde en medianverdi på 7 måneder (fra 7 dager til 13 måneder) ved analysetidspunktet. Effekten av å avslutte behandlingen etter at respons er oppnådd er ikke undersøkt.

Anbefalt dose av Imatinib Accord er 400 mg/dag for adjuvant behandling av voksne pasienter etter reseksjon av GIST. Optimal behandlingsvarighet er foreløpig ikke kjent. Behandlingslengden i studiene som ligger til grunn for denne indikasjonen var 36 måneder (se pkt. 5.1).

Dosering ved DFSP
Anbefalt dose av Imatinib er 800 mg/dag til voksne pasienter med DFSP.

Dosejusteringer ved bivirkninger
Ikke-hematologiske bivirkninger
Dersom det oppstår en alvorlig ikke-hematologisk bivirkning under behandlingen med imatinib, må

behandlingen seponeres inntil bivirkningen forsvinner. Behandlingen kan deretter gjenopptas, avhengig av den initielle alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Hvis bilirubin forhøyes > 3 x øvre normalgrense (”insitutional upper limit of normal” (IULN)) eller levertransaminaser forhøyes > 5 x IULN, skal imatinib seponeres inntil bilirubin-nivåene har gått tilbake til < 1,5 x IULN og transaminase-nivåene til < 2,5 x IULN. Behandling med imatinib kan deretter fortsette med en redusert daglig dose. Hos voksne bør dosen reduseres fra 400 til 300 mg eller fra 600 til 400 mg, eller fra 800 mg til 600 mg, og hos barn og ungdom fra 340 til 260 mg/m^2/dag.

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

Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni:

HES/KEL (initialdose 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer Imatinib Accord inntil ANC er ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med Imatinib Accord med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen).
KML i kronisk fase MDS/MPD og GIST (initialdose 400 mg) HES/KEL (ved dosen 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer Imatinib Accord inntil ANC er ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med Imatinib Accord med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter til < 50 x 10^9/l, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med Imatinib Accord gjenopptas med en redusert dose på 300 mg.
Pediatrisk KML i kronisk fase (ved dosering 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer Imatinib Accord inntil ANC er ≥1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med Imatinib Accord med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter til < 50 x 10^9/l, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med Imatinib Accord gjenopptas med en redusert dose på 260 mg/m^2.
KML i akselerert fase og blastkrise og Ph+ ALL (initialdose 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l og/eller trombocytter < 10 x 10^9/l	1. Sjekk om cytopenien er relatert til leukemien (margaspirat eller biopsi). 2. Dersom cytopenien ikke er relatert til leukemien, skal Imatinib Accord-dosen reduseres til 400 mg. 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker, skal dosen reduseres ytterligere til 300 mg. 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fortsatt ikke er relatert til leukemien, skal Imatinib Accord seponeres til ANC er ≥ 1 x 10^9/l og trombocyttene ≥ 20 x 10^9/l.

		Behandlingen skal deretter gjenopptas med 300 mg.
Pediatrisk KML i akselerert fase og blastkrise (initialdose 340 mg/m^2)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l og/eller trombocytter < 10 x 10^9/l	1. Sjekk om cytopenien er relatert til leukemien (margaspirat eller biopsi). 2. Dersom cytopenien ikke er relatert til leukemien, skal Imatinib Accord -dosen reduseres til 260 mg/m^2. 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker, skal dosen reduseres ytterligere til 200 mg/m^2. 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fortsatt ikke er relatert til leukemien, skal Imatinib Accord seponeres til ANC er ≥1 x 10^9/l og trombocyttene ≥20 x 10^9/l. Behandlingen skal deretter gjenopptas med 200 mg/m^2.
DFSP (ved dose på 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer Imatinib Accord inntil ANC er ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med 600 mg Imatinib Accord . 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter til < 50 x 10^9/l, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med Imatinib Accord gjenopptas med en redusert dose på 400 mg.
ANC = absolute neutrophil count [a] oppstår etter minst 1 måned med behandling		

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

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

Klassifisering av nedsatt leverfunksjon:

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

ULN = øvre normalverdi (”upper limit of normal”) for institusjonen
ASAT = aspartataminotransferase

Nedsatt nyrefunksjon

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

Eldre

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

Paediatrisk populasjon

Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML og hos barn under 1 år med Ph+ ALL (se pkt. 5.1). Det er begrenset med erfaring hos barn og ungdom med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL.

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

Administrasjonsmåte

Den forskrevne dosen skal gis oralt sammen med et måltid og et stort glass vann for å begrense risikoen for gastrointestinale irritasjoner mest mulig. Doser på 400 mg og 600 mg bør gis én gang daglig, mens en daglig dose på 800 mg bør gis som 400 mg to ganger daglig, morgen og kveld.

For pasienter som ikke er i stand til å svelge de filmdrasjerte tablettene, kan tablettene løses i et glass vann eller eplejuice. Nødvendig antall tabletter tilsettes til passe mengde væske (ca. 50 ml for én 100 mg tablett, 200 ml for én 400 mg tablett), og blandes med en skje. Suspensjonen administreres umiddelbart etter fullstendig henfall av tabletten(e).

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

Hepatotoksisitet
Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren, og kun 13 % utskilles via nyrene. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (mild, moderat eller alvorlig) bør perifere blodtellinger og leverenzymer monitoreres nøye (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Det er viktig å være klar over at GIST-pasienter kan ha levermetastaser som kan føre til nedsatt leverfunksjon.

Tilfeller av leverskade, inkludert leversvikt og levernekrose har blitt observert med imatinib. Når

imatinib kombineres med høye doser kjemoterapi har det blitt oppdaget en økning i alvorlige leverreaksjoner. Leverfunksjon bør monitoreres nøye i tilfeller der imatinib kombineres med kjemoterapibehandlinger som også er assosiert med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.5 og 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

Hepatitt B-reaktivering
Reaktivering av hepatitt B hos pasienter som er kroniske bærere av viruset har oppstått etter at disse pasientene har brukt BCR-ABL tyrosinekinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Imatinib Accord. Ekspert på leversykdom og behandling av hepatitt B bør konsulteres før oppstart av behandling hos pasienter med positiv hepatitt B-serologi (inkludert de med aktiv sykdom) og for pasienter som tester positivt på

HBV-infeksjon i løpet av behandlingen. Dersom det er nødvendig å behandle med Imatinib Accord til tross for positiv hepatitt B-serologi, bør pasienten overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBVinfeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Fototoksisitet
Eksponering for direkte sollys bør unngås eller begrenses fordi behandling med imatinib er forbundet med risiko for fototoksisitet. Pasienter bør informeres om at de bør bruke beskyttende klær og solkrem med høy solfaktor.

Trombotisk mikroangiopati
BCR-ABL tyrosinkinasehemmere (TKIer) har blitt assosiert med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkludert enkeltrapporter med imatinib (se pkt. 4.8). Dersom det forekommer laboratoriefunn eller kliniske funn assosiert med TMA hos en pasient som får Imatinib Accord, bør behandlingen seponeres og det bør gjøres en grundig utredning for TMA, inkludert bestemmelse av ADAMTS13-aktivitet og ADAMTS13-antistoffer. Ved forhøyet nivå av ADAMTS13-antistoffer sammen med lav ADAMTS13-aktivitet, bør behandling med Imatinib Accord ikke startes igjen.

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

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

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

Langvarig behandling med imatinib kan være forbundet med en klinisk signifikant nedgang i nyrefunksjonen. Nyrefunksjonen bør derfor vurderes før man innleder imatinib-terapi og overvåkes nøye under behandlingen, særlig med hensyn til de pasientene som viser risikofaktorer for nedsatt nyrefunksjon. Der det blir observert nedsatt nyrefunksjon, skal den håndteres og behandles slik det er foreskrevet i henhold til retningslinjene for standard behandling.

Pediatrisk populasjon
Det har vært rapportert tilfeller av veksthemming hos barn og prepubertale som bruker imatinib. I en observasjonsstudie hos den pediatriske KML-populasjonen ble det rapportert en statistisk signifikant reduksjon (men med usikker klinisk relevans) i standardavviksscore for median høyde etter 12 og 24 måneders behandling i to små subgrupper uavhengig av pubertal status eller kjønn. Lignende resultater er observert i en observasjonsstudie hos den pediatriske ALL-populasjonen. Det anbefales en nøye monitorering av veksten til barn og ungdom under behandling med imatinib (se pkt. 4.8).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

hemmere i CYP3A4-familien.

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

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

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

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

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

Forsiktighet bør derfor utvises ved samtidig bruk av høye doser imatinib og paracetamol.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder
Kvinner i fertil alder må anmodes om å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i minst 15 dager etter avsluttet behandling med Imatinib Accord.

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

Amming
Det er begrenset informasjon vedrørende utskillelse av imatinib i human melk. Studier med to ammende kvinner viste at både imatinib og dens aktive metabolitt kan utskilles i melk hos mennesker. Melk:plasma-forhold studert hos en enkelt pasient, ble bestemt til 0,5 for imatinib og 0,9 for metabolitten, noe som tyder på høyere utskillelse av metabolitten i melk. Tatt i betraktning den totale konsentrasjonen av imatinib og metabolitten og maksimalt daglig inntak av melk hos spedbarn, er den totale eksponeringen ventet å være lav (~10 % av terapeutisk dose). Siden effekten av eksponering overfor lavdosert imatinib hos spedbarn er ukjent, bør ikke kvinner amme under behandlingen og i minst 15 dager etter avsluttet behandling med Imatinib Accord.

Fertilitet
I ikke-kliniske studier var fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket, selv om effekter på reproduksjonsparametre ble observert (se pkt. 5.3). Det er ikke utført studier på pasienter som bruker Imatinib Accord for å undersøke effekten på fertilitet og spermatogenese. Pasienter som får behandling med imatinib og som er bekymret for fertiliteten, bør rådføre seg med legen sin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

I kliniske studier med KML ble behandlingen seponert grunnet legemiddelrelaterte bivirkninger hos 2,4 % av de nydiagnostiserte pasientene, 4 % av pasientene i sen kronisk fase etter mislykket interferonbehandling, hos 4 % av pasientene i akselerert fase etter mislykket interferonbehandling og hos 5 % av pasientene med blastkrise etter mislykket interferonbehandling. Ved GIST ble studiemedisinen seponert på grunn av legemiddelrelaterte bivirkninger hos 4 % av pasientene.

Bivirkningene var de samme for alle indikasjoner, med to unntak. Flere tilfeller av myelosuppresjon ble sett hos pasienter med KML enn hos pasienter med GIST, noe som sannsynligvis skyldes den underliggende sykdommen. I studien hos pasienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST opplevde 7 (5 %) pasienter CTC grad 3/4 gastrointestinale blødninger (3 pasienter), intratumorale blødninger (3 pasienter) eller begge deler (1 pasient). Tumorer lokalisert gastrointestinalt kan ha vært årsaken til de gastrointestinale blødningene (se pkt. 4.4). Gastrointestinale og tumorale blødninger kan være alvorlige og noen ganger fatale. De vanligst rapporterte (≥ 10 %) legemiddelrelaterte bivirkningene for begge gruppene var mild kvalme, brekninger, diaré, abdominal smerte, tretthet, myalgi, muskelkramper og utslett. Overflatiske ødemer var et vanlig funn i alle studiene og var først og fremst beskrevet som periorbitale ødemer eller ødemer i underekstremitetene. Disse ødemene var imidlertid sjelden alvorlige og kan behandles med diuretika, annen støttende behandling eller ved å redusere imatinib-dosen.

Forbigående levertoksisitet i form av forhøyet transaminase og hyperbilirubinemi ble observert hos Ph+ ALL-pasienter når imatinib ble kombinert med høye doser kjemoterapi. Tatt i betraktning en

begrenset sikkerhetsdatabase var bivirkninger rapportert hos barn og ungdom i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter med Ph+ ALL. Selv om sikkerhetsdatabasen for barn og ungdom med Ph+ ALL er svært begrenset, har ingen nye sikkerhetsfunn blitt identifisert.

Diverse bivirkninger som pleural effusjon, ascites, lungeødem og rask vektøkning med eller uten overflatiske ødemer, kan gis fellesbetegnelsen ”væskeretensjon”. Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres ved å avbryte behandlingen med imatinib midlertidig og med diuretika og andre hensiktsmessig støttende tiltak. Noen av disse bivirkningene kan imidlertid være alvorlige eller livstruende, og flere pasienter med blastkrise døde med en kompleks klinisk historie av pleural effusjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt. Det ble ikke gjort noen spesielle funn vedrørende sikkerhet i kliniske studier med barn.

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

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

Bivirkninger med frekvenser er oppgitt i Tabell 1.

Tabell 1 Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitt, pneumoni[1], sinusitt, cellulitt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, urinveisinfeksjon, gastroenteritt, sepsis
Sjeldne	Soppinfeksjon
Ikke kjent	Hepatitt B-reaktivering*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne	Tumorlysesyndrom
Ikke kjent	Tumorblødning/tumornekrose*
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent	Anafylaktisk sjokk*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige	Nøytropeni, trombocytopeni, anemi
Vanlige	Pancytopeni, febril nøytropeni
Mindre vanlige	Trombocytemi, lymfopeni, beinmargsdepresjon, eosinofili, lymfadenopati
Sjeldne	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Mindre vanlige	Hypokalemi, økt appetitt, hypofosfatemi, nedsatt appetitt, dehydrering, urinsyregikt, hyperurikemi, hyperkalsemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sjeldne	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni
Mindre vanlige	Depresjon, nedsatt libido, angst
Sjeldne	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine[2]
Vanlige	Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser, hypoestesi
Mindre vanlige	Migrene, somnolens, synkope, perifer nevropati, hukommelsessvikt, isjias, restless leg syndrom, tremor, hjerneblødning
Sjeldne	Økt intrakranielt trykk, kramper, optikusnevritt
Ikke kjent	Cerebralt ødem*

Øyesykdommer	
Vanlige	Ødem i øyelokk, økt tåresekresjon, konjunktival blødning, konjunktivitt, tørre øyne, uklart syn
Mindre vanlige	Øyeirritasjon, smerte i øye, orbitalt ødem, skleral blødning, retinal blødning, blefaritt, makulaødem
Sjeldne	Katarakt, glaukom, papilledem
Ikke kjent	Vitreusblødning*
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo, tinnitus, tap av hørsel
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige	Palpitasjoner, takykardi, kongestiv hjertesvikt[3], lungeødem
Sjeldne	Arytmi, atriell fibrillasjon, hjertestans, hjerteinfarkt, angina pectoris, perikardial effusjon
Ikke kjent	Perikarditt*, hjertetamponade*
Karsykdommer[4]	
Vanlige	Rødme, blødning
Mindre vanlige	Hypertensjon, hematom, subduralt hematom, perifer kuldefornemmelse, hypotensjon, Raynauds fenomen
Ikke kjent	Trombose/emboli*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Dyspné, epistakse, hoste
Mindre vanlige	Pleural effusjon[5], faryngolaryngal smerte, faryngitt
Sjeldne	Plevrittisk smerte, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, pulmonal blødning
Ikke kjent	Akutt respirasjonssvikt[11]*, interstitiell lungesykdom*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominal smerte[6]
Vanlige	Flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks, obstipasjon, munntørrhet, gastritt
Mindre vanlige	Stomatitt, sår i munnen, gastrointestinal blødning[7], raping, melena, øsofagitt, ascites, magesår, hematemese, keilitt, dysfagi, pankreatitt
Sjeldne	Kolitt, ileus, inflammatorisk tarmsykdom
Ikke kjent	Ileus/intestinal obstruksjon*, gastrointestinal perforasjon*, divertikulitt*, vaskulær ektasi i antrum (GAVE)*
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige	Økte leverenzymer
Mindre vanlige	Hyperbilirubinemi, hepatitt, gulsott
Sjeldne	Leversvikt[8], levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige	Periorbitalt ødem, dermatitt/eksem/utslett
Vanlige	Kløe, ødem i ansiktet, tørr hud, erytem, alopesi, nattlig svette, fotosensitivitetsreaksjoner
Mindre vanlige	Utslett med pustel, kontusjon, økt svetting, urticaria, ekkymose, økt tendens til blåmerker, hypotrikose, hypopigmentering i hud, eksfoliativ dermatitt, onychoclasis, follikulitt, petekkier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering i hud, bulløs erupsjon, pannikulitt[12]
Sjeldne	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom), misfarging av negler, angioødem, vesikulært utslett, erythema multiforme, leukocytoklastisk vaskulitt, Stevens-Johnsons syndrom, akutt generalisert eksantematisk pustulose (AGEP), pemfigus*
Ikke kjent	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, pseudoporfyri*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Svært vanlige	Muskelspasmer og kramper, smerter i muskel-skjelett inkludert myalgi[9], artralgi, skjelettsmerter[10]
Vanlige	Hovne ledd
Mindre vanlige	Ledd- og muskelstivhet, osteonekrose*
Sjeldne	Muskelsvakhet, artritt, rabdomyolyse/myopati
Ikke kjent	Veksthemming hos barn og ungdom*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Nyresmerter, hematuri, akutt nyresvikt, økt vannlatingsfrekvens
Ikke kjent	Kronisk nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige	Gynekomasti, erektil dysfunksjon, menoragi, uregelmessig menstruasjon, seksuell dysfunksjon, smerter i brystvortene, forstørrete bryster, ødem i scrotum
Sjeldne	Blødende corpus luteum/blødende ovariecyste
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Væskeretensjon og ødem, tretthet
Vanlige	Svakhet, pyreksi, anasarca, frysninger, stivhet
Mindre vanlige	Brystsmerte, utilpasshet
Undersøkelser	
Svært vanlige	Vektøkning
Vanlige	Vektreduksjon
Mindre vanlige	Økt kreatinin i blod, økt kreatinfosfokinase i blod, økt laktatdehydrogenase i blod, økt alkalisk fosfatase i blod
Sjeldne	Økt amylase i blod

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

1. Pneumoni er rapportert hyppigst hos pasienter med transformert KML og hos pasienter med GIST.
2. Hodepine var mest vanlig hos pasienter med GIST.
3. På grunnlag av pasientår er kardiale hendelser, inkludert kongestiv hjertesvikt, observert hyppigere hos pasienter med transformert KML enn hos pasienter med kronisk KML.
4. Rødming er mest vanlig hos pasienter med GIST og blødning (hematom, blødning) er mest vanlig hos pasienter med GIST og pasienter med transformert KML (KML-AF og KML-BK).
5. Pleural effusjon er rapportert hyppigere hos pasienter med GIST og hos pasienter med transformert KML (KML-AF og KML-BK) enn hos pasienter med kronisk KML.

6.+7. Abdominal smerte og gastrointestinal blødning er observert hyppigere hos pasienter med GIST.

8. Enkelte fatale tilfeller av leversvikt og levernekrose er rapportert.
9. Smerter i muskel-skjelett under behandling med imatinib eller etter avsluttet behandling er observert etter markedsføring.
10. Smerter i muskel-skjelett og relaterte hendelser er observert hyppigere hos pasienter med KML enn hos pasienter med GIST.
11. Fatale tilfeller er rapportert hos pasienter med avansert sykdom, alvorlige infeksjoner, alvorlig nøytropeni og andre samtidige, alvorlige tilstander.
12. Inkludert knuterosen (erythema nodosum).

<u>Unormale laboratorieprøver:</u>

Hematologi

Cytopenier ved KML, spesielt nøytropeni og trombocytopeni har vært et ensartet funn i alle studier, og det ser ut til at forekomsten øker ved høye doser ≥ 750 mg (fase I studie). Forekomsten av cytopeni var imidlertid også klart avhengig av sykdommens stadium, frekvensen av grad 3 eller 4 nøytropenier

(ANC < 1,0 x 10^9/l) og trombocytopenier (trombocytter < 50 x 10^9/l) som var mellom 4 og 6 ganger høyere ved blastkrise og akselerert fase (59–64 % og 44–63 % ved henholdsvis nøytropeni og trombocytopeni) sammenlignet med KML i kronisk fase hos nylig diagnostiserte pasienter (16,7 % nøytropeni og 8,9 % trombocytopeni). Ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase ble grad 4 nøytropeni (ANC < 0,5 x 10^9/l) og trombocytopeni (trombocytter < 10 x 10^9/l) observert hos henholdsvis 3,6 % og < 1 % av pasientene. Median varighet av nøytropeni- og trombocytopeniepisodene varierte vanligvis fra henholdsvis 2 til 3 uker og 3 til 4 uker. Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres med enten en dosereduksjon eller et opphold i behandlingen med imatinib, men kan i sjeldne tilfeller føre til permanent seponering av behandlingen. De vanligste toksiske effektene hos barn med KML var grad 3 eller grad 4 cytopenier som omfattet nøytropeni, trombocytopeni og anemi. Slike hendelser forekommer vanligvis i løpet av de første behandlingsmånedene.

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

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

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

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

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

4.9 Overdosering

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

Voksen populasjon
1200 til 1600 mg (varighet varierte mellom 1 og 10 dager): Kvalme, oppkast, diaré, utslett, erytem, ødem, hevelse, tretthet, muskelspasmer, trombocytopeni, pancytopeni, abdominal smerte, hodepine, nedsatt appetitt.
1800 til 3200 mg (opptil 3200 mg daglig i 6 dager): Svakhet, myalgi, økt kreatininfosfokinase, økt bilirubin, gastrointestinal smerte.
6400 mg (enkeltdose): I litteraturen er det rapportert ett tilfelle med en pasient som opplevde kvalme, oppkast, abdominal smerte, pyreksi, hevelse i ansiktet, redusert antall nøytrofiler, økning i

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

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

Ved overdosering bør pasienten overvåkes og få egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01EA01.

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

Farmakodynamiske effekter
Imatinib er en protein-tyrosinkinase inhibitor som hemmer Bcr-Abl tyrosinkinase ved *in vitro*, cellulære og *in vivo* nivåer. Legemidlet hemmer proliferasjonen selektivt og induserer apoptose i Bcr-Abl positive cellelinjer så vel som i ferske leukemiceller fra pasienter med Philadelphiakromosom positiv KML og akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

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

Imatinib er også en inhibitor av tyrosinkinasereseptor på blodplatederivert vekstfaktor (PDGF), PDGF-R, og stamcellefaktor (SCF), c-Kit, og hemmer PDGF- og SCF-medierte cellulære hendelser. *In vitro* hemmer imatinib proliferasjon og induserer apoptose i gastrointestinale stromale tumorceller (GIST-celler), noe som er et uttrykk for en aktiverende *kit*-mutasjon. Konstitutiv aktivering av PDGF-reseptoren eller Abl protein-tyrosinkinaser, som en følge av fusjon til ulike partnerproteiner eller konstitutiv produksjon av PDGF, har vært implisert i patogenesen av MDS/MPD, HES/KEL og DFSP. Imatinib hemmer signalisering og proliferasjon av celler som styres av feilregulert PDGFR og Abl-kinaseaktivitet.

Kliniske studier på kronisk myelogen leukemi
Effekten til imatinib er basert på generelle hematologiske og cytogenetiske responsrater og progresjonsfri overlevelse. Med unntak av nylig diagnostisert KML i kronisk fase, foreligger det ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn, som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer eller økt overlevelse.

Tre store, internasjonale, åpne, ikke-kontrollerte fase II studier ble utført hos pasienter med Philadelphiakromosom positiv (Ph+) KML i fremskreden, blastkrise eller akselerert fase av sykdommen, andre Ph+ leukemier eller med KML i kronisk fase etter tidligere mislykket behandling med interferon alfa (IFN). En stor, åpen, multisenter, internasjonal randomisert fase III studie er utført hos pasienter med nylig diagnostisert Ph+ KML. I tillegg er barn og ungdom behandlet i to fase I studier og en fase II studie.

I alle kliniske studier var 38–40 % av pasientene ≥ 60 år og 10–12 % av pasientene ≥ 70 år.

Kronisk fase, nylig diagnostisert

Denne fase III studien hos voksne pasienter sammenlignet behandling med enten Imatinib Accord monoterapi eller en kombinasjon av interferon-alfa (IFN) og cytarabin (Ara-C). Pasienter som ikke viste respons (definert som mangel på komplett hematologisk respons (CHR) ved 6 måneder, økt WBC, ingen major cytogenetisk respons (MCyR) ved 24 måneder), tap av respons (tap av CHR eller MCyR) eller alvorlig intoleranse mot behandlingen, ble tillatt krysset over til den alternative behandlingsgruppen. I Imatinib Accord-gruppen ble pasientene behandlet med 400 mg daglig. I IFN-gruppen ble pasientene behandlet med en subkutan dose IFN på 5 MIU/m2/dag i kombinasjon med subkutan Ara-C 20 mg/m2/dag i 10 dager/måned.

Totalt 1106 pasienter ble randomisert, med 553 på hver behandling. Pasientenes utgangskarakteristika var godt balansert i de to gruppene. Medianalderen var 51 år (18–70 år), der 21,9 % av pasientene var ≥ 60 år. Det var 59 % menn og 41 % kvinner; 89,9 % kaukasere og 4,7 % svarte pasienter. Syv år etter rekruttering av siste pasient var median varighet av førstelinjebehandling i Imatinib Accord- og IFN-gruppen henholdsvis 82 og 8 måneder. Median varighet av andrelinjebehandling med Imatinib Accord var 64 måneder. Gjennomsnittlig daglig dose hos pasienter som fikk Imatinib Accord som førstelinjebehandling var 406 ± 76 mg. Det primære effekt-endepunktet i studien er progresjonsfri overlevelse. Progresjon ble definert som enhver av følgende hendelser: Progresjon til akselerert fase eller blastkrise, død, tap av CHR eller MCyR, eller hos pasienter som ikke oppnådde en CHR, en økning i WBC til tross for hensiktsmessig terapeutisk behandling. De viktigste sekundære endepunktene er major cytogenetisk respons, hematologisk respons, molekylær respons (evaluering av minimal residualsykdom), tid til akselerert fase eller blastkrise samt overlevelse. Responsdata er vist i Tabell 2.

Tabell 2 Respons i studie med nylig diagnostisert KML (84-måneders data)

(Beste responsrate)	**Imatinib Accord** n=553	**IFN+Ara-C** n=553
Hematologisk respons		
CHR ratio n (%)	534 (96,6 %)*	313
(56,6 %)* [95 % KI]	[94,7 %, 97,9 %]	
	[52,4 %, 60,8 %]	
Cytogenetisk respons		
Major respons n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % KI]	[85,7 %, 91,1 %]	
	[19,9 %, 27,1 %]	
Komplett CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Partiell CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekylær respons**		
Major respons ved 12 måneder (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Major respons ved 24 måneder (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Major respons ved 84 måneder (%)		102/116=87,9 %
3/4=75 %		

* p<0.001, Fischer's exact test
** prosentandel molekylær respons er basert på tilgjengelige prøver
Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftes etter ≥ 4 uker):
WBC < 10 x 10^9/l, trombocytter < 450 x 10^9/l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blastceller og promyelocytter i blod, basofile < 20 %, ingen ekstramedullær sykdom.
Kriterier for cytogenisk respons: Komplett (0 % Ph+ metafaser), partiell (1–35 %), minor (36–65 %) eller minimal (66–95 %). En major respons (0–35 %) omfatter både komplett og partiell respons.
Kriterier for major molekylær respons: ≥ 3 logaritmer reduksjon i mengde Bcr-Abl-transkripter over en standardisert utgangsverdi i perifert blod (målt som kvantitativ revers-transkriptase-PCR-analyse).

Omfanget av komplett hematologisk respons, major cytogenetisk respons og komplett cytogenetisk respons på førstelinjebehandling ble estimert ved bruk av Kaplan-Meier metoden. Det ble korrigert for non-respondere den siste undersøkelsesdagen. Ved bruk av denne metoden blir de estimerte kumulative responsratene ved førstelinjebehandling med Imatinib Accord forbedret fra 12 måneder med behandling til 84 måneder med behandling: CHR fra 96,4 % til 98,4 % og CCyR fra 69,5 % til 87,2 %.

Etter 7 års oppfølgning var det 93 (16,8 %) tilfeller av sykdomsprogresjon i Imatinib Accord-gruppen: 37 (6,7 %) omfattet progresjon til akselerert fase/blastkrise, 31 (5,6 %) tap av MCyR, 15 (2,7 %) tap av CHR eller økning i WBC og 10 (1,8 %) dødsfall som ikke kunne relateres til KML. Til sammenligning var det 165 (29,8 %) tilfeller i IFN+Ara-C-gruppen, hvorav 130 av hendelsene oppstod i løpet av førstelinjebehandlingen med IFN+Ara-C.

Estimert hyppighet av pasienter uten progresjon til akselerert fase eller blastkrise ved 84 måneder, var signifikant høyere i Imatinib Accord-gruppen sammenlignet med IFN-gruppen (92,5 % versus 85,1 %, p<0,001). Årlig hyppighet av progresjon til akselerert fase eller blastkrise ble redusert med behandlingstiden og var mindre enn 1 % årlig det fjerde og femte året. Estimert hyppighet av progresjonsfri overlevelse ved 84 måneder var 81,2 % i Imatinib Accord-gruppen og 60,6 % i kontrollgruppen (p<0,001). Årlig hyppighet av enhver type progresjon ble redusert over tid med Imatinib Accord.

Totalt døde henholdsvis 71 (12,8 %) og 85 (15,4 %) pasienter i Imatinib Accord- og IFN+Ara-C-gruppene. Etter 84 måneder var estimert overlevelse på henholdsvis 86,4 % (83, 90) versus 83,3 % (80, 87) i de randomiserte Imatinib Accord- og IFN+Ara-C-gruppene (p=0,073, log-rank test). Endepunktet "tid til hendelse" påvirkes sterkt av det store antallet pasienter som krysset over fra IFN+Ara-C til Imatinib Accord. En ytterligere undersøkelse av effekten av Imatinib Accord-behandling på overlevelse ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase er gjort i en retrospektiv analyse av de ovennevnte data for Imatinib Accord sammen med primærdata fra en annen fase III studie som benyttet et identisk behandlingsregime med IFN+Ara-C (n=325). I denne retrospektive analysen ble det vist at Imatinib Accord var mer effektiv (superior) enn IFN+Ara-C på total overlevelse (p<0,001); innen 42 måneder var 47 (8,5 %) Imatinib Accord-pasienter og 63 (19,4 %) IFN+Ara-C pasienter døde.

Graden av cytogenetisk respons og molekylær respons hadde en klar effekt på det langsiktige utfallet for pasienter som ble behandlet med Imatinib Accord. Mens det ble estimert at 96 % (93 %) av pasientene med CCyR (PCyR) ved 12 måneder ikke hadde progresjon til akselerert fase/blastkrise ved 84 måneder, var det kun 81 % av pasientene uten MCyR ved 12 måneder som ikke hadde progresjon til avansert fase KML ved 84 måneder (p<0,001 totalt, p=0,25 mellom CCyR og PCyR). For pasienter med minst 3 logaritmer reduksjon i mengden Bcr-Abl transkripter ved 12 måneder, var sannsynligheten for å forbli fri for progresjon til akselerert fase/blastkrise 99 % ved 84 måneder. Liknende resultat ble funnet basert på analyser ved 18 måneder.

I denne studien var det tillatt med doseøkninger fra 400 mg daglig til 600 mg daglig, og deretter fra

600 mg daglig til 800 mg daglig. Etter 42 måneders oppfølging hadde 11 pasienter et bekreftet tap (innen 4 uker) av cytogenetisk repsons. 4 av de 11 pasientene økte dosen til 800 mg daglig, hvorpå 2 fikk tilbake cytogenetisk respons (1 delvis og 1 komplett, sistnevnte oppnådde også molekylær respons). Kun 1 av de 7 pasientene som ikke økte dosen fikk tilbake komplett cytogenetisk respons. Enkelte bivirkninger forekom oftere hos de 40 pasientene som økte dosen til 800 mg daglig sammenlignet med pasientpopulasjonen før doseøkning (n=551). Blant bivirkninger som tiltok var gastrointestinale blødninger, konjunktivitt og økte transaminaser eller bilirubin. Frekvensen av andre bivirkninger var lavere eller uforandret.

Kronisk fase, mislykket terapi med interferon

532 voksne pasienter ble behandlet med en initialdose på 400 mg. Pasientene ble fordelt i tre hovedkategorier: Manglende hematologisk respons (29 %), manglende cytogenetisk respons (35 %) eller interferonintoleranse (36 %). Pasientene var tidligere behandlet i 14 måneder (medianverdi) med IFN i doser på $\geq 25 \times 10^6$ IE/uke og var i sen kronisk fase. Det var 32 måneder (medianverdi) siden diagnosen ble stilt. Den primære effektvariabelen i studien var graden av major cytogenetisk respons (komplett pluss partiell respons, 0 til 35 % Ph+ metafaser i beinmarg).

I denne studien oppnådde 65 % av pasientene en major cytogenetisk respons som var komplett hos 53 % (bekreftet hos 43 %) av pasientene (Tabell 3). En komplett hematologisk respons ble oppnådd hos 95 % av pasientene.

Akselerert fase

235 voksne pasienter med sykdom i akselerert fase ble inkludert. De første 77 pasientene fikk en initialdose på 400 mg. Protokollen ble senere endret til å tillate høyere dosering, og de resterende 158 pasientene fikk en initialdose på 600 mg.

Den primære effektvariabelen var graden av hematologisk respons, rapportert som enten komplett hematologisk respons, ingen tegn på leukemi (dvs. fravær av blastceller i marg og blod, men uten en normalisering av perifere blodverdier som ved en komplett respons) eller retur til KML i kronisk fase. En bekreftet hematologisk respons ble oppnådd hos 71,5 % av pasientene (Tabell 3). Det er viktig å merke seg at 27,7 % av pasientene også oppnådde en major cytogenetisk respons, som var komplett hos 20,4 % (bekreftet hos 16 %) av pasientene. Hos pasientene behandlet med 600 mg, var nåværende estimater for median progresjonfri overlevelse og total overlevelse henholdsvis 22,9 og 42,5 måneder.

Myelogen blastkrise

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

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

Lymfoid blastkrise

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

Tabell 3 Respons i KML studier hos voksne pasienter

	Studie 0110 37-måneders data Kronisk fase, mislykket IFN terapi (n=532)	Studie 0109 40,5-måneders data Akselerert fase (n=235)	Studie 0102 38-måneders data Myelogen blastkrise
	% av pasienter		
Hematologisk respons[1]	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Komplett hematologisk respons (CHR)	95	42	8 %
Ingen tegn på leukemi (NEL)	Ikke relevant	12	5 %
Retur til kronisk fase (RTC)	Ikke relevant	17 %	18 %
Major cytogenetisk respons[2]	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Komplett (Bekreftet[3]) [95 % KI]	53 (43 %) [38,6–47,2]	20 (16 %) [11.3–21.0]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiell	12	7 %	8 %

[1] **Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftes etter ≥ 4 uker):**

CHR: Studie 0110 [WBC < 10 x 10^9/l, trombocytter < 450 x 10^9/l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blastceller og promyelocytter i blod, basofile < 20 %, ingen ekstramedullær sykdom] og i studiene 0102 og 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocytter ≥ 100 x 10^9/l, ingen blastceller i blod, blastceller i BM < 5 % og ingen ekstramedullær sykdom]

NEL Samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 1 x 10^9/l og trombocytter ≥ 20 x 10^9/l (kun 0102 og 0109)

RTC < 15 % blastceller i BM og PB, < 30 % blastceller+promyelocytter i BM og PB, < 20 % basofile i PB, ingen ekstramedullær sykdom annet enn i milt og lever (kun i 0102 og 0109).

BM = beingmarg, PB = perifert blod

[2] **Kriterier for cytogenisk respons:**

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

[3] Komplett cytogenetisk respons bekreftet ved en ny cytogenetisk evaluering av beinmarg utført minst en måned etter den første beinmargsstudien.

Pediatriske pasienter

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

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

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

Kliniske studier på Ph+ ALL

Nylig diagnostisert Ph+ ALL: I en kontrollert studie (ADE10) på imatinib versus induksjonskjemoterapi hos 55 nylig diagnostiserte pasienter i alderen 55 år og oppover, induserte imatinib, gitt som eneste behandling, en signifikant høyere komplett hematologisk responsrate sammenlignet med kjemoterapi (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Når imatinib ble gitt som behandling til pasienter som ikke responderte, eller responderte dårlig på kjemoterapi, førte det til at 9 av 11 pasienter (81,8 %) fikk en komplett hematologisk respons. Denne kliniske effekten var assosiert med en større reduksjon i bcr-abl-transkriptene etter 2 ukers behandling hos pasienter som fikk imatinib sammenlignet med gruppen som fikk kjemoterapi (p=0,02). Alle pasientene fikk imatinib og konsoliderende kjemoterapi (se Tabell 4) etter induksjon, og nivåene av bcl-abl-transkriptene var identiske i de to gruppene etter 8 uker. Som forventet på grunnlag av studiens design, ble det ikke observert forskjeller i remisjonsvarighet, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse, selv om pasienter med komplett molekylær respons og vedvarende minimal residual sykdom hadde bedre utfall med hensyn på både remisjonsvarighet (p=0,01) og sykdomsfri overlevelse (p=0,02).

Resultatene som ble observert hos en populasjon med 211 nylig diagnostiserte Ph+ ALL-pasienter i fire ukontrollerte kliniske studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) stemmer overens med resultatene som er beskrevet over. Imatinib gitt sammen med induksjonskjemoterapi (se Tabell 4) ga en komplett hematologisk responsrate på 93 % (147 av 158 evaluerbare pasienter), og en major cytogenetisk responsrate på 90 % (19 av 21 evaluerbare pasienter). Komplett molekylær responsrate var 48 % (49 av 102 evaluerbare pasienter). Sykdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS) var konstant over ett år og bedre enn historiske kontroller (DFS p<0,001; OS p<0,0001) i to studier (AJP01 og AUS01).

Tabell 4 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib

Studie ADE10	
Pre-fase	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt, dag 1
Remisjonsinduksjon	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 time), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 time) dag 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., dag 22-25, 29-32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oral, dag 1-20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-5
Studie AAU02	
Induksjons-behandling (*de novo* Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m^2 oral, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 oral, dag 1-28; MTX 15 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22;

	Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22
Konsolidering (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m^2 hver 12. time i.v.(3 timer), dag 1-4; Mitoksantron 10 mg/m^2 i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1
Studie ADE04	
Pre-fase	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1
Induksjons-behandling I	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m^2 i.v., dag 6-7, 13-14
Induksjons-behandling II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 time), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, dag 26-46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; Vindesin 3 mg/m^2 i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1; Etoposid 250 mg/m^2 i.v. (1 time) dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 5
Studie AJP01	
Induksjons-behandling	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 timer), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m^2 i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m^2/dag oral
Konsoliderings-behandling	Vekslende kjemoterapibehandling: høydose kjemoterapi med MTX 1 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, og Ara-C 2 g/m^2 i.v. (hver 12. time), dag 2-3, i 4 sykluser
Vedlikehold	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m^2 oral, dag 1-5
Studie AUS01	
Induksjons-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dag 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 timer), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1-4 og 11-14, vekslende med MTX 1 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 timer, hver 12. time), dag 2-3 (totalt 8 behandlingsrunder)
Vedlikehold	VCR 2 mg i.v. hver måned i 13 måneder; Prednisolon 200 mg oral, 5 dager per måned i 13 måneder
Alle behandlingsregimer inkluderer administrasjon av steroider for CNS profylakse.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametason; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenøs	

Pediatriske pasienter: I studie I2301 ble totalt 93 barn, ungdom og unge voksne pasienter (i alderen 1 til 22 år) med Ph+ ALL inkludert i en åpen, multisenter, kohort-sekvensiell, ikke-randomisert fase III studie. Disse ble behandlet med imatinib (340 mg/m^2/dag) i kombinasjon med intensiv kjemoterapi etter induksjonsbehandling. Imatinib ble gitt periodevis i kohorter 1-5, med økende varighet og tidligere start av imatinib fra kohort til kohort; kohort 1 fikk den laveste intensiteten og kohort 5 fikk

den høyeste intensiteten av imatinib (lengst varighet i dager med kontinuerlig daglig imatinib-dosering i løpet av behandlingsrunden med kjemoterapi). Kontinuerlig daglig eksponering for imatinib tidlig i behandlingsrunden i kombinasjon med kjemoterapi blant kohort 5-pasienter (n=50) bedret 4-årig hendelsesfri overlevelse (”event-free survival” (EFS)) sammenlignet med historiske kontroller (n=120), som fikk standard kjemoterapi uten imatinib (henholdsvis 69,6 % vs. 31,6 %). Estimert 4-årig OS blant kohort 5-pasienter var 83,6 % sammenlignet med 44,8 % hos de historiske kontrollene. Totalt 20 av 50 (40 %) pasienter i kohort 5 fikk hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Tabell 5 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib i studie I2301

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

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

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

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

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

Kliniske studier på MDS/MPD

Erfaring med imatinib ved denne indikasjonen er svært begrenset og er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Det foreligger ingen kontrollerte kliniske studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse. En åpen, multisenter, fase II klinisk studie (studie B2225) ble utført for å undersøke imatinib hos ulike pasientpopulasjoner med livstruende sykdommer assosiert med Abl, Kit eller PDGFR protein tyrosinkinaser. Denne studien inkluderte sju pasienter med MDS/MPD som ble behandlet med imatinib 400 mg daglig. Tre pasienter oppnådde en komplett hematologisk respons (CHR) og en pasient oppnådde en partiell hematologisk respons (PHR). Ved tidspunktet for opprinnelig analyse utviklet tre, av de fire pasientene som hadde påvist PDGFR gen-rearrangering, hematologisk respons (to CHR og en PHR). Disse pasientenes alder varierte fra 20 til 72 år.

Et observasjonsregister (studie L2401) ble utført for å samle inn langtids sikkerhet- og effektdata hos

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

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

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

Kliniske studier på HES/KEL

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

Det er ingen kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med HES/KEL. Tre (3) pasienter med HES og KEL assosiert med PDGFR gen-rearrangering ble rapportert i 3 publikasjoner. Alderen på disse pasientene varierte fra 2 til 16 år, og imatinib ble gitt i en dose på 300 mg/m^2 eller i doser som varierte fra 200 til 400 mg daglig. Alle pasientene oppnådde komplett hematologisk respons, komplett cytogenetisk respons og/eller komplett molekylær respons.

Kliniske studier på inoperabel og/eller metastaserende GIST

En åpen, randomisert ukontrollert multinasjonal fase II studie ble utført hos pasienter med inoperable eller metastaserende maligne gastrointestinale stromale tumorer (GIST). I denne studien ble

147 pasienter inkludert og randomisert til behandling med enten 400 mg eller 600 mg imatinib oralt en gang daglig i inntil 36 måneder. Pasientene var fra 18 til 83 år og hadde en patologisk diagnose på Kit-positive maligne GIST som var inoperable eller metastaserende. Immunohistokjemi ble rutinemessig utført med Kit antistoff (A-4502, kanin polyklonalt antiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) i henhold til analyser med en avidin-biotin-peroksidase kompleks metode etter antigen gjenvinning.

Det primære effektmålet var basert på objektive responsrater. Tumorene måtte være målbare i minst ett stadium av sykdommen, og responskarakterisering var basert på Southwestern Oncology Group (SWOG) kriteriene. Resultatene er vist i Tabell 6.

Tabell 6 Beste tumorrespons i forsøk STIB2222 (GIST)

Best response	Alle doser (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Komplett response	1 (0,7)
Partiell response	98 (66,7)
Stabil sykdom	23 (15,6)
Progressiv sykdom	18 (12,2)
Ikke evaluerbar	5 (3,4)
Ukjent	2 (1,4)

Det var ingen forskjell i respons mellom de to dosegruppene. Et signifikant antall pasienter som hadde stabil sykdom ved tidspunktet for interimanalysen oppnådde en partiell respons ved lengre behandlingstid (median oppfølging 31 måneder). Median tid til respons var 13 uker (95 % KI 12–23). Median tid til behandlingssvikt hos respondere var 122 uker (95 % KI 106–147), mens den var 84 uker i hele studiepoplulasjonen (95 % KI 71–109). Median total overlevelse er ikke nådd. Kaplan-Meier-estimatet for overlevelse etter 36 måneder er 68 %.

I to kliniske studier (studien B2222 og intergruppe-studie S0033) ble daglig dose imatinib økt til 800 mg hos pasienter med progresjon ved lavere doser på 400 mg eller 600 mg daglig. Daglig dose ble økt til 800 mg hos totalt 103 pasienter; 6 pasienter oppnådde partiell respons og 21 oppnådde stabilisering av sykdommen etter doseøkning, totalt klinisk utbytte var 26 %. Basert på tilgjengelige sikkerhetsdata ser det ikke ut til at doseøkning til 800 mg, hos pasienter med progresjon ved doser på 400 mg eller 600 mg daglig, påvirker sikkerhetsprofilen til imatinib.

Kliniske studier av adjuvant behandling av GIST

For adjuvant behandling har imatinib blitt undersøkt i en multisenter, dobbelt-blind, langtids, placebokontrollert fase III-studie (Z9001) med 773 pasienter. Pasientenes alder var fra 18 til 91 år. Pasientene som ble inkludert, hadde den histologiske diagnosen primær GIST som uttrykker Kit-proteinet ved immunokjemi og en tumorstørrelse på ≥ 3 cm i maksimal størrelse, med fullstendig reseksjon av primær GIST innen 14-70 dager før registrering. Etter reseksjon av primær GIST ble pasientene randomisert til én av de to armene: imatinib 400 mg/dag eller tilsvarende placebo i ett år.

Det primære endepunktet i studien var overlevelse uten tilbakefall (RFS), definert som tiden fra dato for randomisering til dato for tilbakefall eller død, uavhengig av årsak.

Imatinib forlenget signifikant RFS. 75 % av pasientene var uten tilbakefall etter 38 måneder i imatinib-gruppen vs. 20 måneder i placebogruppen (95 % KI, henholdsvis [30 – ikke estimerbar] og [14 – ikke estimerbar]), (hasardratio = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). Etter ett år var total RFS signifikant bedre for imatinib (97,7 %) vs. placebo (82,3 %), (p<0,0001). Risikoen for tilbakefall ble redusert med ca. 89 % sammenlignet med placebo (hasardratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Risiko for tilbakefall hos pasienter etter kirurgi av deres primære GIST ble vurdert retrospektivt basert på følgende prognostiske faktorer: tumorstørrelse, mitotisk indeks, lokalisasjon av tumor. Data på

mitotisk indeks var tilgjengelig for 556 av 713 i ”intention-to-treat”-populasjonen (ITT). Resultatet av subgruppeanalyse i henhold til risikoklassifiseringen til United States National Institute of Health (NIH) og Armed Forces Institute of Pathology (AFIP), er vist i tabell 7. Det ble ikke observert noen nytte av behandlingen hos gruppene med lav og veldig lav risiko. Det er ikke sett noen fordelaktig effekt på total overlevelse.

Tabell 7 Sammendrag av RFS analyse i henhold til NIH og AFIP risikoklassifisering i Z9001 studien

Risiko-kriterier	Risikonivå	% av pasientene	Antal hendelser/ Antal pasienter imatinib vs placebo	Generell hasardratio (95 % KI)*	RFS-rater (%) 12 måneder imatinib vs placebo	RFS-rater (%) 24 måneder imatinib vs placebo
NIH	Lav Medium Høy	29.5 25.7 44.8	0/86 vs. 2/90 4/75 vs. 6/78 21/140 vs. 51/127	I.E. 0.59 (0.17; 2.10) 0.29 (0.18; 0.49)	100 vs. 98.7 100 vs. 94.8 94.8 vs. 64.0	100 vs. 95.5 97.8 vs. 89.5 80.7 vs. 46.6
AFIP	Svært lav Lav Moderat Høy	20.7 25.0 24.6 29.7	0/52 vs. 2/63 2/70 vs. 0/69 2/70 vs. 11/67 16/84 vs. 39/81	I.E. I.E. 0.16 (0.03; 0.70) 0.27 (0.15; 0.48)	100 vs. 98.1 100 vs. 100 97.9 vs. 90.8 98.7 vs. 56.1	100 vs. 93.0 97.8 vs. 100 97.9 vs. 73.3 79.9 vs. 41.5

* Full oppfølgingsperiode; IE – Ikke estimerbar

En annen multisenter, åpen, fase III-studie (SSG XVIII/AIO) sammenlignet 400 mg/døgn 12 måneders imatinibbehandling vs. 36 måneders imatinibbehandling hos pasienter etter kirurgisk reseksjon av GIST, og med en av følgende parametre: tumordiameter > 5 cm og mitotisk tall > 5/50 ”high power fields” (HPF); eller tumordiameter > 10 cm og et hvilket som helst mitotisk tall eller tumor av enhver størrelse med mitotisk tall > 10/50 HPF eller tumorruptur i bukhulen. Totalt 397 pasienter samtykket og ble randomisert til studien (199 pasienter i 12-månedersarmen og 198 pasienter i 36-månedersarmen). Median alder var 61 år (i området 22 til 84 år). Median oppfølgningstid var 54 måneder (fra dato for randomisering til dato for ”cut-off”), med totalt 83 måneder mellom dato for første randomiserte pasient og dato for ”cut-off”.

Det primære endepunktet i studien var overlevelse uten tilbakefall (RFS), definert som tiden fra dato for randomisering til dato for tilbakefall eller død uavhengig av årsak.

Trettiseks (36) måneder med imatinibbehandling forlenget signifikant RFS sammenlignet med 12 måneder med imatinibbehandling (med total hasardratio (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabell 8, figur 1).

I tillegg forlenget trettiseks (36) måneders imatinibbehandling signifikant total overlevelse (OS) sammenlignet med 12 måneder med imanitibbehandling (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabell 8, figur 2).

Lengre varighet av behandlingen (> 36 måneder) kan forsinke starten av ytterligere tilbakefall, men innvirkningen av dette funnet på total overlevelse er fremdeles ukjent.

Totalt antall dødsfall var 25 for 12-månederssarmen og 12 for 36-månedersarmen.

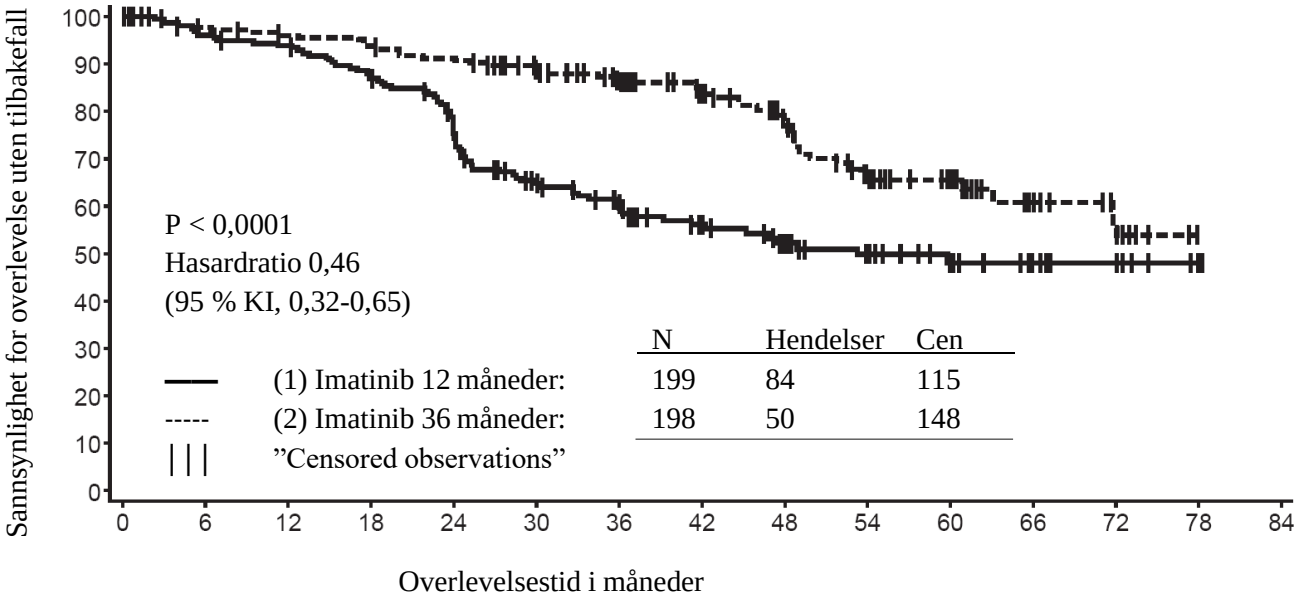
Behandling med imatinib i 36 måneder var bedre enn behandling i 12 måneder i ITT-analysen, dvs. at hele studiepopulasjonen var inkludert. I en planlagt subgruppe-analyse etter mutasjons-type var HR for

RFS for 36 måneders behandling for pasienter med mutasjoner på ekson 11 på 0,35 [95 % KI: 0,22, 0,56]. Ingen konklusjoner kan trekkes for andre mindre vanlige subgrupper av mutasjoner pga. lavt antall observerte hendelser.

Tabell 8 12-måneder og 36-måneders imatinibbehandling (SSGXVIII/AIO-studien)

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

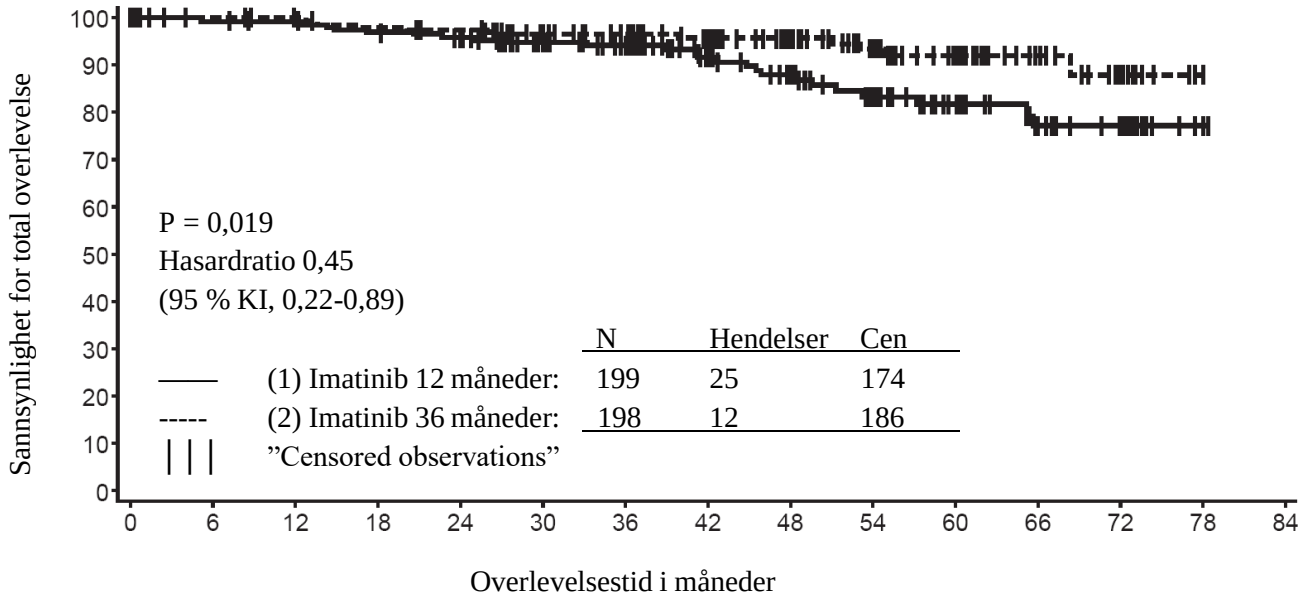
Figur 1 Kaplan-Meier-estimater for primær overlevelse uten tilbakefall (ITT-populasjon)



Risiko: Hendelser

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

Figur 2 Kaplan-Meier-estimater for total overlevelse (ITT-populasjon)



Risiko: Hendelser

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

Det er ingen kontrollerte studier hos pediatriske pasienter med c-Kit positiv GIST. Sytten (17) pasienter med GIST (med eller uten Kit og PDGFR mutasjoner) ble rapportert i 7 publikasjoner. Alderen på disse pasientene varierte fra 8 til 18 år, og imatinib ble gitt både i adjuvant og metastatisk setting i doser som varierte fra 300 til 800 mg daglig. Flertallet av de pediatriske pasientene som ble behandlet for GIST manglet data som bekreftet c-Kit eller PDGFR mutasjoner noe som kan ha ført til blandet klinisk resultat.

Kliniske studier på DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk til imatinib

Farmakokinetikken til imatinib er undersøkt i et doseområde fra 25 til 1000 mg. Den farmakokinetiske

plasmaprofilen ble analysert ved dag 1 og enten ved dag 7 eller dag 28, når plasmakonsentrasjonene hadde nådd ”steady-state”.

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

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

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

I undersøkelse med radioaktivt merket substans utgjorde imatinib og N-demetyl-metabolitten til sammen ca. 65 % av den sirkulerende radioaktiviteten ($AUC_{(0\text{-}48timer)}$). Den resterende sirkulerende radioaktiviteten bestod av mange små metabolitter.

In vitro studier viste at CYP3A4 var det viktigste humane P450-enzymet som katalyserer biotransformasjonen av imatinib. Av flere ulike legemidler som kan tenkes brukt sammen med imatinib (paracetamol, aciklovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroksyurea, norfloksacin, penicillin V), viste kun erytromycin (IC_{50} 50 µM) og flukonazol (IC_{50} 118 µM) en hemming av imatinib-metabolismen som kan være av klinisk betydning.

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

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

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

Farmakokinetiske forhold hos pasienter med GIST
Eksponering målt ved ”steady state” var 1,5 ganger høyere hos GIST-pasienter sammenlignet med den man observerte hos KML pasienter ved samme dose (400 mg daglig). Basert på preliminære populasjonsfarmakokinetiske analyser hos pasienter med GIST, var det tre variabler (albumin, antall leukocytter (WBC) og bilirubin) som ble funnet å ha en statistisk signifikant sammenheng med imatinibs farmakokinetikk. Reduserte verdier av albumin resulterte i nedsatt clearance (CL/f); og

høyere nivåer av antall leukocytter førte til en reduksjon av CL/f. Disse endringene er imidlertid ikke tilstrekkelig entydige til at dosejustering rettferdiggjøres. Hos denne pasientpopulasjonen kan forekomst av levermetastaser potensielt føre til svekket leverfunksjon og nedsatt metabolisme.

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

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

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

Nedsatt organfunksjon
Imatinib og dets metabolitter utskilles ikke i betydelig grad via nyrene. Plasmaeksponering synes å være høyere for pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefuksjon. Forskjellen er ca. 1,5-2 ganger, noe som tilsvarer 1,5 ganger høyere nivå av plasma alfa-surt-glykoprotein, som imatinib bindes sterkt til. Ettersom renal utskillelse kun representerer en mindre viktig eliminasjonsvei for imatinib, er clearance av fritt imatinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon trolig den samme som med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

med imatinib.

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

Imatinib ble ikke vurdert som gentoksisk etter undersøkelser i et *in vitro* bakterielt celleforsøk (Ames test), et *in vitro* forsøk på mammalske celler (muselymfom) og en *in vivo* mikrokjernetest hos rotter. Positive genotoksiske effekter ble observert for imatinib i et *in vitro* forsøk på mammalske celler (ovarier fra kinesiske hamstre) for klastogenitet (kromosomavvik) ved metabolsk aktivitet. To intermediater fra tilvirkningsprosessen, som også er tilstede i sluttproduktet, viser positiv mutagenese ved Ames forsøk. Et av disse intermediatene var også positivt i muselymfomforsøket.

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

I en oral pre- og postnatal reproduksjonsstudie hos rotter ved en dose på 45 mg/kg/dag, ble rødfarget vaginal utflod observert på dag 14 eller 15 av drektigheten. Ved denne dosen ble det også observert et økt antall dødfødte fostre samt en økning av antallet som døde innen fire dager etter fødselen. Ved samme dose hadde F_1 avkommet en lavere gjennomsnittsvekt fra fødsel til avlivning og antallet som oppnådde kriteriet for separasjon av preputiet var noe redusert. F_1 fertiliteten var ikke påvirket, mens et økt antall resorpsjoner og et redusert antall levedyktige fostre ble observert ved 45 mg/kg/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt, (NOEL: ”no observed effect level”), hos både maternale dyr og F_1 generasjonen var 15 mg/kg/dag (en fjerdedel av maksimal human dose på 800 mg).

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

Ingen nye målorganer ble identifisert i toksikologistudien hos unge rotter under utvikling (dag 10 til 70 etter fødsel) med hensyn til kjente målorganer i voksne rotter. I toksikologistudien hos unge rotter ble det observert effekter på vekst, forsinkelse i vaginalåpning og separasjon av preputiet ved ca. 0,3 til 2 ganger gjennomsnittlig pedriatisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m^2. I tillegg var mortalitet observert i unge dyr (rundt avvenningsfasen) ved ca. 2 ganger gjennomsnittlig pedriatisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m^2.

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

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

i binyrene og non-glandulære karsinomer/papillomer i mage ble observert ved 60 mg/kg/dag, som tilsvarer ca. 1,7 eller 1 ganger daglig eksponering hos menneske (basert på AUC) ved henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 1,2 ganger daglig eksponering hos barn og ungdom (basert på AUC) ved 340 mg/m^2/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen for funnene i karsinogenitetsstudien hos rotter, og relevansen for mennesker, er foreløpig ikke klarlagt.

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

Virkestoffet imatinib utviser en miljørisiko for sedimentorganismer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Hypromellose 6 cps (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose pH 102
Krysspovidon
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Tablettovertrekk
Polyvinylalkohol (E1203)
Talkum (E553b)
Polyetylenglykol (E1521)
Jernoksid, gul (E172)
Jernoksid, rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC / PVdC / Alu blister
Oppbevares ved høyst 30°C.

Alu / Alu blister
Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser..

6.5 Emballasje (type og innhold)

Imatinib Accord 100 mg tabletter
PVC /PVdC / Alu eller Alu / Alu blister.

Pakninger med 20, 60, 120 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

I tillegg er Imatinib Accord 100 mg tabletter tilgjengelige i PVC/PVdC/alu eller alu/alu perforert blister med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 eller 180x1 filmdrasjerte tabletter.

Imatinib Accord 400 mg tabletter
PVC /PVdC / Alu eller Alu / Alu blister.

Pakninger med 10, 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

I tillegg er Imatinib Accord 400 mg tabletter også tilgjengelige i PVC/PVdC/alu eller alu/alu perforert blister med enhetsdoser i pakningsstørrelser på 30x1, 60x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Imatinib Accord 100 mg tabletter
EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019
EU/1/13/845/023-027

Imatinib Accord 400 mg tabletter
EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/028-030

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. juli 2013
Dato for siste fornyelse: 19. april 2018

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

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

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tablettter
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tablettter
60 filmdrasjerte tablettter
120 filmdrasjerte tablettter
180 filmdrasjerte tablettter
30x1 filmdrasjerte tabletter
60x1 filmdrasjerte tabletter
90x1 filmdrasjerte tabletter
120x1 filmdrasjerte tabletter
180x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Brukes kun slik legen har bestemt.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For PVC /PVdC / Alu blister
Oppbevares ved høyst 30°C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imatinib Accord 100 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tablettter
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tablettter
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 film-coated tablets
30 filmdrasjerte tablettter
90 filmdrasjerte tablettter
30x1 filmdrasjerte tabletter
60x1 filmdrasjerte tabletter
90x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk. Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Brukes kun slik legen har bestemt.

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

For PVC / PVdC / Alu blister

Oppbevares ved høyst 30°C.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Imatinib Accord 400 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC:
SN:
NN:

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tablettter
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Oral bruk

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tablettter
Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tablettter
imatinib

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om
1. Hva Imatinib Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Accord
3. Hvordan du bruker Imatinib Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Imatinib Accord er og hva det brukes mot

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

Imatinib Accord brukes til behandling av voksne og barn og ungdom med:

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

Imatinib Accord brukes til behandling av voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Accord hemmer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer der noen blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Accord hemmer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Gastrointestinale stromale tumorer (GIST),** som er en kreftform i mage og tarmsystemet. Den skyldes ukontrollert cellevekst i støttevevet i disse organene.
- **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).** DFSP er en kreftform i underhudsvevet, hvor visse celler begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Accord hemmer veksten av disse cellene.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Accord

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

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

Bruk ikke Imatinib Accord:
- dersom du er allergisk overfor imatinib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege før du bruker Imatinib Accord:
- hvis du har eller har hatt lever-, nyre-, eller hjerteproblemer.
- hvis du bruker legemidlet levotyroksin fordi skjoldbruskkjertelen din er fjernet.
- hvis du har, eller noen gang har hatt en hepatitt B-infeksjon (leverbetennelse som skyldes smitte med hepatitt B-viruset). Dette er fordi Imatinib Accord kan føre til at hepatitt B blir aktiv igjen, noe som i enkelte tilfeller kan være livstruende. Før behandling startes vil du bli undersøkt nøye av legen din med tanke på tegn på en slik infeksjon.
- hvis du får blåmerker, blødninger, feber, utmattelse og forvirring mens du bruker Imatinib Accord, ta kontakt med legen din. Dette kan være tegn på en type skade i blodårene som kalles trombotisk mikroangiopati (TMA).

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

Du kan bli mer følsom for sollys når du bruker Imatinib Accord. Det er viktig å dekke til hud som blir utsatt for sollys og bruke solkrem med høy solfaktor. Disse forsiktighetsreglene gjelder også barn.

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

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

Barn og ungdom
Imatinib Accord er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn og ungdom under 2 år med KML. Det er begrenset med erfaring hos barn og ungdom med Ph-positiv ALL og svært begrenset erfaring hos barn og ungdom med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL. Enkelte barn og ungdom som bruker Imatinib Accord kan ha en saktere vekst enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

Andre legemidler og Imatinib Accord
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som f.eks. paracetamol), inkludert naturmedisiner (som f.eks. johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib Accord når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib Accord, og kan gi flere bivirkninger eller gjøre at Imatinib Accord er mindre effektivt. Imatinib Accord kan ha samme effekt på enkelte

andre legemidler.

Snakk med legen dersom du bruker legemidler som forhindrer dannelse av blodpropp.

Graviditet, amming og fertilitet
- Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib Accord er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade babyen din. Legen vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib Accord under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide anbefales å bruke effektiv prevensjon under behandlingen og i 15 dager etter avsluttet behandling.
- Du skal ikke amme under behandling og i 15 dager etter avsluttet behandling med Imatinib Accord, da det kan være skadelig for barnet ditt.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib Accord anbefales å rådføre seg med legen.

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

3. Hvordan du bruker Imatinib Accord

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

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

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

Hvor mye Imatinib Accord skal du ta

Bruk hos voksne
Legen vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter Imatinib Accord du skal ta.

- **Hvis du behandles for KML:**
  Avhengig av din tilstand er vanlig startdose enten 400 mg eller 600 mg:
  - **400 mg** som tas som 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg **én** gang daglig.
  - **600 mg** som tas som 6 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg pluss 2 tabletter à 100 mg **én** gang daglig.

- **Hvis du behandles for GIST:**
  Startdosen er 400 mg, som tas **én** gang daglig.

For KML og GIST kan legen forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du reagerer på behandlingen. Hvis den daglige dosen er 800 mg (8 tabletter à 100 mg eller 2 tabletter à 400 mg). Du bør ta 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg om morgenen og 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg om kvelden.

- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
  Startdosen er 600 mg, som tas som 6 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg pluss 2 tabletter à 100 mg **én** gang daglig.

- **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
  Startdosen er 400 mg, som tas som 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg **én** gang daglig.

- **Hvis du behandles for HES/KEL:**
  Startdosen er 100 mg, som tas som 1 tablett à 100 mg **én** gang daglig. Legen kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg **én** gang daglig avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

- **Hvis du behandles for DFSP:**
  Dosen er 800 mg/dag, som tas som 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg om morgenen og 4 tabletter à 100 mg eller 1 tablett à 400 mg om kvelden.

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

Når og hvordan Imatinib Accord skal brukes
- **Imatinib Accord skal tas sammen med et måltid.** Dette vil bidra til å beskytte mot mageproblemer når du tar Imatinib Accord**.**
- **Tablettene svelges hele med et stort glass vann.**

Hvis du ikke klarer å svelge tablettene kan du løse dem opp i et glass vann eller eplejuice.
- Bruk ca. 50 ml for hver 100 mg tablett eller 200 ml for hver 400 mg tablett.
- Rør med en skje til tablettene er helt oppløst.
- Når tablettene har løst seg opp, drikk alt i glasset med en gang. Spor av de oppløste tablettene kan bli liggende igjen i glasset.

Hvor lenge Imatinib Accord skal brukes
Fortsett å ta Imatinib Accord hver dag så lenge legen sier at du skal.

Dersom du tar for mye av Imatinib Accord
Kontakt lege **umiddelbart**, hvis du ved en feiltagelse har tatt for mange tabletter. Du kan ha behov for medisinsk oppfølgning. Ta med deg pakningen med legemidlet.

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) **eller vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)
- Rask vektøkning. Imatinib Accord kan føre til at kroppen din kan begynne å samle opp vann

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

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer) **eller sjeldne (**kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)
- Brystsmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lungeproblemer).
- Følelse av ørhet, svimmelhet eller besvimelse (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme med tap av appetitt, mørkfarget urin, gul hud eller gule øynene (tegn på leverproblemer).
- Utslett, rødhet i huden med blemmedannelser på leppene, øynene, huden eller i munnen, avskalling av huden, feber, hovne røde eller lilla hudområder, kløe, brennende følelse, utbrudd av kviser (tegn på hudproblemer).
- Uttalt smerte i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinvolum, følelse av tørsthet (tegn på nyreproblemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Uttalt hodepine, svakhet eller lammelse i lemmer eller ansikt, talevansker, plutselig tap av bevissthet (tegn på lidelse i nervesystemet som blødning eller hevelser i skallen/hjernen).
- Blek hud, følelse av tretthet og kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene eller synsforstyrrelser, blødning i øynene.
- Smerter i skjelett eller ledd (tegn på osteonekrose).
- Blemmedannelse på hud eller slimhinner (tegn på pemfigus).
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskelproblemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, følelse av svimmelhet eller besvimelse på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).
- Blodpropper i små blodårer (trombotisk mikroangiopati).

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall brukere)
- Kombinasjon av omfattende alvorlig utslett, sykdomsfølelse, feber, høye nivåer av enkelte hvite blodceller eller gul hud eller øyne (tegn på gulsott) med kortpustethet, brystsmerter/ubehag, kraftig redusert urinproduksjon og følelse av tørsthet etc. (tegn på en behandlingsrelatert allergisk reaksjon).
- Kronisk nyresvikt.
- En tidligere gjennomgått hepatitt B-infeksjon (leverinfeksjon) kan aktiveres på nytt (tilbakefall).

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

Andre bivirkninger kan være:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)

- Hodepine eller tretthetsfølelse.
- Kvalme, brekninger, diaré eller fordøyelsesvansker.
- Utslett.
- Muskelkramper eller smerte i ledd, muskler eller skjelett mens du behandles med Imatinib Accord eller etter at behandlingen er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt anklene eller øynene.
- Vektøkning.

Fortell legen hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer)
- Appetittløshet, vekttap eller smaksforstyrrelser.
- Følelse av svimmelhet eller svakhet.
- Søvnvansker.
- Øyekatarr med kløe, rødhet og hevelse, økt tåreproduksjon eller uklart syn.
- Neseblødning.
- Smerte eller oppblåsthet i buken, luft i magen, halsbrann eller forstoppelse.
- Kløe.
- Uvanlig hårtap eller uttynning av håret.
- Nummenhet i hender eller føtter.
- Munnsår.
- Smerte og hevelse i ledd.
- Munntørrhet, tørr hud eller tørre øyne.
- Redusert eller økt følsomhet i huden.
- Hetetokter, frysninger eller nattesvette.

Fortell legen hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Mindre vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)
- Smertefulle røde knuter på huden, smerter i huden, rødhet (betennelse av fettcellene i underhuden).
- Hoste, rennende eller tett nese, tyngdefølelse eller smerter ved trykk på området over øynene eller på sidene av nesen, nesetetthet, nysing, sår hals, med eller uten hodepine (tegn på øvre luftveisinfeksjon).
- Uttalt hodepine som føles som en bankende eller pulserende følelse, vanligvis på den ene siden av hodet og ofte sammen med kvalme, oppkast og følsomhet for lys eller lyd (tegn på migrene).
- Influensalignende symptomer (influensa).
- Smerter eller brennende følelse ved vannlating, økt kroppstemperatur, smerter i lysken eller bekkenområdet, rød- eller brunfarget eller uklar urin (tegn på urinveisinfeksjon).
- Smerter eller hevelse i ledd (tegn på artralgi).
- En konstant følelse av tristhet og tap av interesse, som hindrer utføring av normale aktiviteter (tegn på depresjon).
- En følelse av engstelse og bekymring sammen med fysiske symptomer som hjertebank, svette, skjelving, tørr munn (tegn på angst).
- Søvnighet/døsighet/økt søvn.
- Skjelving eller skjelvende bevegelser (tremor).
- Hukommelsessvikt.
- Overveldende trang til å bevege bena (rastløse ben).
- Hører lyder (f.eks. ringing, summing) i ørene som ikke har noen ekstern kilde (tinnitus).
- Høyt blodtrykk (hypertensjon).
- Raping.
- Betennelse i leppene.
- Svelgevansker.
- Økt svetting.
- Hudmisfarging.
- Sprø negler.
- Røde nupper eller hvithodede kviser rundt hårrøttene, muligens med smerter, kløe eller en

brennende følelse (tegn på betennelse i hårsekkene, også kalt follikulitt).
- Hudutslett med avflassing eller avskalling (eksfoliativ dermatitt).
- Brystforstørrelse (kan forekomme hos menn eller kvinner).
- Verkende smerter og/eller tyngdefølelse i testiklene eller nedre del av magen, smerter ved vannlating, samleie eller utløsning, blod i urinen (tegn på ødem i testiklene).
- Manglende evne til å få eller beholde ereksjon (erektil dysfunksjon).
- Kraftige eller uregelmessige menstruasjoner.
- Vansker med å oppnå/opprettholde seksuell opphisselse.
- Nedsatt seksuell lyst.
- Smerter i brystvortene.
- Generell uvelhetsfølelse (malaise).
- Virusinfeksjon som forkjølelsessår.
- Smerter i korsryggen som følge av nyresykdom.
- Økt frekvens av urinering.
- Økt appetitt.
- Smerter eller brennende følelse i øvre del av magen og/eller brystet (halsbrann), kvalme, oppkast, sure oppstøt, metthetsfølelse og oppblåsthet, svartfarget avføring (tegn på magesår).
- Ledd- og muskelstivhet.
- Unormale laboratorietestresultater.

Fortell legen hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)
- Forvirring.
- En episode med spasme(r) og redusert bevissthet (kramper).
- Misfarging av neglene.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall brukere)
- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Sår i huden som er smertefulle og/eller med blemmer.
- Veksthemming hos barn og ungdom.

Fortell legen hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

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

5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Accord

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

- For PVC / PVdC / Alu blister
  Oppbevares ved høyst 30 °C.

- For Alu/Alu blisters
  Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

- Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er ødelagt eller viser tegn på at den har vært åpnet tidligere.

- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imatinib Accord

- Virkestoffet er imatinib mesilat.
  Hver 100 mg filmdrasjert tablett Imatinib Accord inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).
  Hver 400 mg filmdrasjert tablett Imatinib Accord inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er mikrokrystallinsk cellulose, krysspovidon, hypromellose 6 cps (E464), magnesiumstearat og silika, kolloidal vannfri. Tablettdrasjeringen er laget av polyvinylalkohol (E1203), talkum (E553b), polyetylenglykol (E1521), gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Imatinib Accord ser ut og innholdet i pakningen

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter er brunoransje, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, preget på den ene siden med 'IM' og 'T1' på hver side av delestreken og glatt på den andre siden.

Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tabletter er brunoransje, ovale, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter, preget på den ene siden med 'IM' og 'T2' på hver side av delestreken og glatt på den andre siden.

Imatinib Accord 100 mg filmdrasjerte tabletter leveres i pakninger med 20, 60, 120 eller 180 tabletter, men ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

I tillegg er Imatinib Accord 100 mg tabletter også tilgjengelige i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser (PVC/PVdC/alu eller alu/alu) i pakningsstørrelser på 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 eller 180x1 filmdrasjerte tabletter.

Imatinib Accord 400 mg filmdrasjerte tabletter leveres i pakninger med 10, 30, eller 90 tabletter, men ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført i Norge.

I tillegg er Imatinib Accord 400 mg tabletter tilgjengelige i perforerte blisterpakninger med enhetsdoser (PVC/PVdC/alu eller alu/alu) eller alu/alu i pakningsstørrelser på 30x1, 60x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter.

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

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