

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter
Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter

Mørke gule til brunoransje runde filmdrasjerte tabletter med delestrek på én side. Tabletten er merket med «IT» og «1» på hver side av delestreken. Den filmdrasjerte tabletten har en diameter på ca. 9 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter

Mørke gule til brunoransje avlange filmdrasjerte tabletter med delestrek på én side. Tabletten er merket med «IT» og «4» på hver side av delestreken. Den filmdrasjerte tabletten er ca. 20 mm lang og ca. 10 mm bred.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imatinib Teva B.V. er indisert ved behandling av

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

Effekt av imatinib på utfallet av beinmargstransplantasjon er ikke kjent.

Imatinib Teva B.V. 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). Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse for disse sykdommene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Ved doser på 400 mg og mer (se doseanbefalinger nedenfor) er en filmdrasjert tablett på 400 mg tilgjengelig.

Ved andre doser enn 400 mg og 800 mg (se doseanbefalinger nedenfor) er en filmdrasjert tablett på 100 mg tilgjengelig.

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 tablett(e).

Dosering ved KML hos voksne pasienter

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

Dosering ved KML hos barn

Dosering hos barn bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m^2). Dosen på $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglig anbefales hos barn 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 morgen og én kveld. Doseanbefalingen er pr. idag basert på et lite antall pediatrike pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring med behandling av barn under 2 år.

Doseøkninger fra $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ til $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglig (total dose på 800 mg skal ikke overskrides) kan vurderes hos barn 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 forekomst av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

Dosering ved Ph+ ALL hos voksne pasienter

Anbefalt dose av Imatinib Teva B.V. 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 imatinib som monoterapi med 600 mg/dag sikkert og effektivt og kan gis inntil det oppstår sykdomsprogresjon.

Dosering ved Ph+ ALL hos pediatrike pasienter

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

Dosering ved MDS/MPD

Anbefalt dose av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 opprinnelige alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Hvis bilirubin forhøyes $> 3 \times$ øvre normalgrense ("institutional upper limit of normal" (IULN)) eller levertransaminaser forhøyes $> 5 \times$ IULN, skal imatinib seponeres inntil bilirubin-nivåene har gått tilbake til $< 1,5 \times$ IULN og transaminase-nivåene til $< 2,5 \times$ IULN. Behandling med imatinib kan deretter fortsette med en redusert daglig dose. Hos voksne bør dosen reduseres fra 400 mg til 300 mg eller fra 600 mg til 400 mg eller fra 800 mg til 600 mg, og hos barn fra 340 til 260 mg/m²/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 (startdose 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen).
MDS/MPD (startdose 400 mg) HES/KEL (ved dosen 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter til $< 50 \times 10^9/l$, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 300 mg.
Pediatrisk KML i kronisk fase (ved dosering 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$, skal trinn

		1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 260 mg/m ² .
KML i blastkrise og Ph+ ALL (startdose 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 leukopenien, skal imatinibdosen reduseres til 400 mg. 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker, skal dosen reduseres ytterligere til 300 mg. 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fortsatt ikke er relatert til leukemien, skal imatinib seponeres til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 20 x 10⁹/l. Behandlingen skal deretter gjenopptas med 300 mg.
Pediatrisk KML i akselerert fase og blastkrise (startdose 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 imatinibdosen reduseres til 260 mg/m². 3. Dersom cytopenien vedvarer i 2 uker skal dosen reduseres ytterligere til 200 mg/m². 4. Dersom cytopenien vedvarer i 4 uker og fremdeles ikke er relatert til leukemien, skal imatinib seponeres til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og trombocytter ≥ 20 x 10⁹/l. Behandlingen skal deretter gjenopptas med 200 mg/m².
DFSP (ved dose på 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eller trombocytter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Seponer imatinib inntil ANC er ≥ 1,5 x 10⁹/l og trombocytter er ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Gjenoppta behandlingen med 600 mg imatinib. 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10⁹/l og/eller trombocytter til < 50 x 10⁹/l, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 400 mg.
ANC = absolutt nøytrofilantall ("absolute neutrophil count") ^a oppstår etter minst 1 måned med behandling		

Spesielle populasjoner

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

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

Nedsatt leverfunksjon: Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren. Pasienter med lett, 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
Lett	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.

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 soppmidler, visse makrolider, CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfinadin, bortezomib, docetaxel, 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 sterke CYP3A4-induktorer bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Hypotyreose

Det er rapportert om kliniske tilfeller av hypotyreose hos tyreoidektomerte pasienter som står på levotyroxin 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 (lett, moderat eller alvorlig) bør perifere blodtelling og leverenzym 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 behandling og terapeutiske forholdsregler igangsettes. I kliniske studier var det en økt forekomst av slike hendelser hos eldre og hos pasienter med tidligere forekomst av hjertesykdommer. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med kardial dysfunksjon.

Pasienter med hjertesykdom

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

Hos pasienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med skjult infiltrasjon av HES celler i myokardet, har isolerte tilfeller av kardiogent sjokk/venstre ventrikkelsvikt vært assosiert med HES celle degranulering ved oppstart 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 til 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 Teva B.V. 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 oppstart 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 Teva B.V.. 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 behandlingen. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi som trenger behandling med Imatinib Teva B.V., bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Laboratorieprøver

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

Det har vært rapportert tilfeller av veksthemming hos barn og prepubertale som bruker imatinib. Langtidseffekter på vekst hos barn ved langvarig behandling med imatinib er ukjent. Det anbefales derfor en nøye monitorering av vekst hos barn 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, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, bokeprevir; azol soppmidler inkludert ketokonazol, itrakonazol, posakolazol, vorikonazol, visse 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 enkeltdose ketokonazol (en CYP3A4-hemmer). 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 enkeltdose med imatinib på 400 mg ga en nedgang i C_{maks} og AUC_(0-∞) 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 (EIAED) 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 sterke CYP3A4-induktorer og imatinib bør unngås.

Virkestoffer som kan få endret sine plasmakonsentrasjoner av imatinib

Imatinib øker gjennomsnittlig C_{maks} og AUC av simvastatin (CYP3A4-substrat) henholdsvis 2 og 3,5 ganger. Dette tyder på at CYP3A4 hemmes av imatinib. Forsiktighet anbefales derfor når imatinib gis sammen med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel 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 økning av blødningsrisiko i forbindelse med imatinib (f.eks. blødning), bør pasienter som krever antikoagulasjonsbehandling behandles med lav-molekylærvekt eller standard heparin, i stedet for 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 en 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 levotyrosin, kan plasmaeksposeringen av levotyrosin 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 legemidler 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.

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 morsmelk hos mennesker. Studier med to ammende kvinner viste at både imatinib og den aktive metabolitten kan utskilles i morsmelk 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 morsmelk. Tatt i betraktning den totale konsentrasjonen av imatinib og metabolitten og maksimalt daglig inntak av morsmelk hos spedbarn, er den totale eksponeringen ventet å være lav (~10 % av terapeutisk dose). Siden effekten av eksponering overfor lavdosert imatinib hos spedbarn er ukjent, bør ikke kvinner som tar imatinib amme.

Fertilitet

I prekliniske studier var fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket (se pkt. 5.3). Det er ikke utført studier hos pasienter som bruker imatinib for å undersøke effekt på fertilitet og spermatogenese. Pasienter på imatinib-behandling som er bekymret for sin fertilitet 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 behandling med imatinib. Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Pasienter med fremskredne maligniteter 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, sykdomsprogresjon 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, oppkast, diaré, abdominale smerter, fatigue (tretthet), myalgi, muskelkrampor og utslett. Overflatiske ødemer var et vanlig funn i alle studiene og var først og fremst beskrevet som periorbitale ødemer eller ødemer i underekstremitetene. Disse ødemene var imidlertid sjelden alvorlige og kan behandles med diuretika, annen støttende behandling eller ved å redusere imatinibdosen.

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

Diverse bivirkninger som pleural effusjon, ascites, lungeødem og rask vektøkning med eller uten overflatiske ødemer, kan gis fellesbetegnelsen "væskeretensjon". Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres ved å avbryte behandlingen med imatinib midlertidig og gi 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.

Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i mer enn ett isolert tilfelle er angitt under. Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Anoreksi
Mindre vanlige	Hypokalemi, økt appetitt, hypofosfatem, 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 tåresekretasjon, konjunktival blødning, konjunktivitt, tørre øyne, uklart syn

Mindre vanlige	Øyeirritasjon, øyesmerter, orbitalt ødem, skleral blødning, retinal blødning, blefaritt, makulaødem
Sjeldne	Katarakt, glaukom, papillødem
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*
Karsykdommer⁴	
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 , faryngolaryngale smerter, faryngitt
Sjeldne	Plevrittiske smerter, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, pulmonal blødning
Ikke kjent	Akutt respirasjonssvikt ^{11*} , interstitiell lungesykdom*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominale smerter ⁶
Vanlige	Flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks, obstipasjon, munntørrehet, 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, alopeci, nattlig svette, fotosensitivitetsreaksjoner
Mindre vanlige	Utslett med pustel, kontusjon, økt svetting, urticaria, ekkymose, økt tendens til blåmerker, hypotribose, hypopigmentering i hud, eksfoliativ dermatitt, onychoclasia, follikulitt, petekkier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering i hud, bulløs erupsjon
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)
Ikke kjent	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	

Svært vanlige	Muskelspasmer og kramper, muskel-skjelettsmerter inkludert myalgi ⁹ , artralgi, skjelettsmerter ¹⁰
Vanlige	Hovne ledd
Mindre vanlige	Ledd- og muskelstivhet
Sjeldne	Muskelsvakhet, artritt, rabdomyolyse/myopati
Ikke kjent	Avaskulær nekrose/nekrose i hofte*, veksthemming hos barn*
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, forstørrede bryster, ødem i scrotum
Sjeldne	Blødende corpus luteum/blødende ovariecyste
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Væskeretensjon og ødem, fatigue (tretthet)
Vanlige	Svakhet, pyreksi, anasarca, frysninger, stivhet
Mindre vanlige	Brystsmerter, 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 Rødme 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 Abdominale smerter og gastrointestinal blødning er observert hyppigere hos pasienter med GIST.
- 8 Enkelte fatale tilfeller av leversvikt og levernekrose er rapportert.
- 9 Muskel-skjelettsmerter under behandling med imatinib eller etter avsluttet behandling er observert etter markedsføring.
- 10 Muskel-skjelettsmerter 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.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Cytopenier ved KML, spesielt nøytropeni og trombocytopeni har vært et ensartet funn i alle studier, og det ser ut til at forekomsten øker ved høye doser ≥ 750 mg (fase I-studie). Forekomsten av cytopeni var imidlertid også klart avhengig av sykdommens stadium, frekvensen av grad 3 eller 4 nøytropenier ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) og trombocytopenier (trombocytter $< 50 \times 10^9/l$) som var mellom 4 og 6 ganger høyere ved blastkrise og akselerert fase (59–64 % og 44–63 % ved henholdsvis nøytropeni og trombocytopeni) sammenlignet med KML i kronisk fase hos nylig diagnostiserte pasienter (16,7 % nøytropeni og 8,9 % trombocytopeni). Ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase ble grad 4 nøytropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) og trombocytopeni (trombocytter $< 10 \times 10^9/l$) observert hos henholdsvis 3,6 % og < 1 % av pasientene. Median varighet av nøytropeni- og trombocytopeniepisodene 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 (aspartataminotransferase) på 4,8 %. Økningen i bilirubin var under 3 %.

Det har vært tilfeller av cytolytisk og kolestatisk hepatitt og leversvikt; enkelte med dødelig utgang, inkludert én 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. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

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

Voksen populasjon

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

1800 mg til 3200 mg (opptil 3200 mg daglig i 6 dager): Svakheter, myalgi, økt kreatininfosfokinase, økt bilirubin, gastrointestinale smerter.

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

8 g til 10 g (enkeltdose): Oppkast og gastrointestinale smerter 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, protein-kinasehemmer, ATC-kode: L01X E01

Virkningsmekanisme

Imatinib er en lavmolekylær protein-tyrosinkinasehemmer som er en potent hemmer av aktiviteten til Bcr-Abl tyrosinkinase (TK), samt flere TK-reseptorer: Kit, reseptor for stamcellefaktor (SCF) kodet for av c-Kit proto-onkogen, discoidindomenerreseptorene (DDR1 og DDR2), kolonistimulerende faktor-reseptor (CSF-1R) og platederivert vekstfaktor-reseptor 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-tyrosinkinasehemmer som er en potent hemmer av 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 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 PDGFreseptoren eller Abl protein-tyrosinkinasen, 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 av imatinib er basert på generelle hematologiske og cytogenetiske responsrater og progresjonsfri overlevelse. Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn, som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer eller økt overlevelse.

En stor, internasjonal, åpen, ikke-kontrollerte fase II-studie ble utført hos pasienter med Philadelphia-kromosom positiv (Ph+) KML i blastkrisefase av sykdommen. I tillegg er barn 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.

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 startdoser på 400 mg. Protokollen ble senere endret til å tillate høyere dosering, og de resterende 223 pasientene fikk en startdose på 600 mg.

Den primære effektvariabelen var graden av hematologisk respons, rapportert som enten komplett hematologisk respons, ingen tegn på leukemi (dvs. clearance av blast fra marg og blod, men uten full remisjon som ved komplett respons) 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 2 Respons i KML-studie hos voksne pasienter

	Studie 0102 38 måneders data Myelogen blastkrise ($n=260$)
	% av pasienter (KI 95%)
Hematologisk respons ¹	31 % (25,2–36,8)
Komplett hematologisk respons (CHR)	8 %
Ingen tegn på leukemi (NEL)	5 %
Retur til kronisk fase (RTC)	18 %
Major cytogenetisk respons ²	15 % (11,2–20,4)
Komplett (Bekreftet ³) [95 % KI]	7 %
Partiell	(2 %) [0,6–4,4] 8 %

¹ **Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftees etter ≥ 4 uker):**
 CHR: I studie 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$, ingen blastceller i blod, blastceller i BM $< 5\%$ og ingen ekstramedullær sykdom]
 NEL: Samme kriterier som for CHR, men $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$
 RTC: $< 15\%$ blastceller i BM og PB, $< 30\%$ blastceller + promyelocytter i BM og PB, $< 20\%$ basofile i PB, ingen ekstramedullær sykdom annet enn i milt og lever.
 BM = beinmarg, PB = perifert blod
² **Kriterier for cytogenetisk 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.

Pediatrike pasienter

Totalt 26 pediatrike pasienter under 18 år, med enten KML i kronisk fase (n=11) eller KML i blastkrise eller Ph+ akutte leukemier (n=15) ble inkludert i en dose-eskalerings fase I-studie. Dette var en gruppe pasienter som allerede hadde fått omfattende behandling, 46 % hadde gjennomgått beinmargstransplantasjon og 73 % var behandlet med flere typer kjemoterapi. Pasientene ble behandlet med imatinibdoser på 260 mg/m²/dag (n=5), 340 mg/m²/dag (n=9), 440 mg/m²/dag (n=7) og 570 mg/m²/dag (n=5). Av 9 pasienter med KML i kronisk fase og tilgjengelige cytogenetiske data oppnådde henholdsvis 4 (44 %) og 3 (33 %) fullstendig og partiell cytogenetisk respons; MCyR rate på 77 %.

Totalt 51 pediatrike pasienter med nylig diagnostisert og ubehandlet KML i kronisk fase ble inkludert i en åpen, multisenter, enarmet, fase II-studie. Pasientene ble behandlet med imatinib 340 mg/m²/dag uten opphold dersom dosebegrensende toksisitet ikke forekom. Behandling med imatinib induserer en rask respons hos nylig diagnostiserte pediatrike pasienter med KML med komplett hematologisk respons hos 78 % etter 8 ukers behandling. Den høye forekomsten av komplett hematologisk respons følges av utvikling av komplett cytogenetisk respons (CCyR) på 65 %, hvilket er sammenlignbart med resultater observert hos voksne. Partiell cytogenetisk respons (PCyR) ble videre observert hos 16 % av 81 % med major cytogenetisk respons. De fleste pasientene som oppnådde CCyR utviklet CCyR mellom måned 3 og måned 10 med median tid til respons basert på Kaplan-Meier-estimat på 5,6 måneder.

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

Kliniske studier på Ph+ ALL

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

pasienter med komplett molekylær respons og vedvarende minimal restsykdom 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 ikke-kontrollerte kliniske studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) stemmer overens med resultatene som er beskrevet over. Imatinib gitt sammen med induksjonskjemoterapi (se tabell 3) ga en komplett hematologisk responsrate på 93 % (147 av 158 evaluerbare pasienter), og en major cytogenetisk responsrate på 90 % (19 av 21 evaluerbare pasienter). Fullstendig molekylær responsrate var 48 % (49 av 102 evaluerbare pasienter). Sykdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS) var konstant over ett år og bedre enn historiske kontroller (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) i to studier (AJP01 og AUS01).

Tabell 3 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib

Studie ADE10	
Prefase	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
Konsolideringsbehandling 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
Konsolideringsbehandling 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	
Induksjonsbehandling (<i>de novo</i> 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 (<i>de novo</i> 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	
Prefase	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
Induksjonsbehandling 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
Induksjonsbehandling 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
Konsolideringsbehandling	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	
Induksjonsbehandling	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 timer), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 time), dag 1-3; VCR 1,3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsolideringsbehandling	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; VCR 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/m²/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 4 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblokk 1 (3 uker)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose q3t, x 8 doser/dag, i.v.): dag 1-5 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 6-15 eller inntil ANC >1500 post nadir IT MTX (aldersjustert): KUN dag 1 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 8, 15
Konsolideringsblokk 2 (3 uker)	MTX (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leukovorin (75 mg/m ² ved time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. 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, i.v.): dag 2 og 3 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 4-13 eller inntil ANC >1500 post nadir
Re-induksjonsblokk 1 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12t x 4 doser, i.v.): dag 3 og 4

	PEG-ASP (2500 IE/m², i.m.): dag 4 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 5-14 eller inntil ANC >1500 post nadir Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 15 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dag 1-7 og 15-21
Intensiveringsblokk 1 (9 uker)	MTX (5 g/m² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m² ved time 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. 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/m²/dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m²/dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m²/dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 27-36 eller inntil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m², q12t, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IU/m², i.m.): dag 44
Re-induksjonsblokk 2 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m²/dag, i.v.): dag 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m²/dag bolus, i.v.): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m²/dose q12t x 4 doser, iv): Dag 3 og 4 PEG-ASP (2500 IE/m², i.m.): dag 4 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 5-14 eller inntil ANC >1500 post nadir Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 15 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dag 1-7 og 15-21
Intensiveringsblokk 2 (9 uker)	MTX (5 g/m² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m² ved time 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. 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/m²/dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m²/dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m²/dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 27-36 eller inntil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m², q12t, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m², i.m.): dag 44
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 1-4	MTX (5 g/m² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leukovorin (75 mg/m² ved time 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2 og 3 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m², i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m²/dag PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/dag, PO): dag 8-28 MTX (20 mg/m²/uke, PO): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m², i.v.): dag 29-33 MESNA i.v. dag 29-33 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): 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/m²/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/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.) MTX (20 mg/m²/uke, PO): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 6-12	VCR (1,5 mg/m²/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m²/dag, PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/dag, PO): dag 1-56 MTX (20 mg/m²/uke, PO): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocyt kolonistimulerende faktor, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. =

intravenøs, s.c. = subkutan, IT = intratekal, PO = peroral, i.m. = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA = 2-merkaptotansulfonatnatrium iii= eller inntil MTX-nivå er < 0,1 mikroM, q6t = hver 6. time, Gy = Gray

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

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

Kliniske studier på MDS/MPD

Erfaring med imatinib ved denne indikasjonen er svært begrenset og er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Det foreligger ingen kontrollerte kliniske studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse. En åpen, multisenter, klinisk fase II-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). 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 med en median varighet på 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 en median tid på 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/m² daglig. Alle pasientene oppnådde komplett hematologisk respons, cytogenetisk respons og/eller klinisk respons.

Kliniske studier på HES/KEL

En åpen, multisenter, klinisk fase II-studie (studie B2225) ble gjennomført med imatinib hos ulike pasientgrupper med livstruende sykdommer assosiert med Abl, Kit eller PDGFR protein tyrosinkinaser. I denne studien ble 14 pasienter med HES/KEL behandlet med 100 mg til 1000 mg imatinib daglig. Ytterligere 162 pasienter med HES/KEL, rapportert i 35 publiserte kasusrapporter og kasusrekker, fikk imatinib i doser på 75 mg til 800 mg daglig. Cytogenetiske abnormaliteter ble evaluert hos 117 av de totalt 176 pasientene. FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase ble identifisert hos 61 av disse 117 pasientene. I tillegg ble ytterligere 4 pasienter med HES funnet å være FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase positive i tre andre publiserte rapporter. Alle de 65 pasientene som var FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase positive oppnådde komplett hematologisk respons som varte i flere måneder (fra 1+ til 44+ måneder korrigert på rapporteringstidspunktet). Som nylig rapportert i en publisasjon, 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 kardielt 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/m² 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, ikke-kontrollert 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 5.

Tabell 5 Beste tumorrespons i studie STIB2222 (GIST)

Beste respons	Alle doser (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Komplett respons	1 (0,7)
Partiell respons	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 studiepopulasjonen (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 6. 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 6 Sammenheng av RFS-analyse i henhold til NIH og AFIP risikoklassifisering i Z9001-studien

Risiko kriterier	Risikonivå	% av pasientene	Antall hendelser/ Antall pasienter Imatinib vs placebo	Generell hasardratio (95 % KI) *	RFS-rater (%)	
					12 måneder Imatinib vs placebo	24 måneder Imatinib vs placebo
NIH	Lav	29,5	0/86 vs. 2/90	I.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Medium	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Høy	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Svært lav	20,7	0/52 vs. 2/63	I.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Lav	25,0	2/70 vs. 0/69	I.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Moderat	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Høy	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	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 bukholen. 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 7, figur 1).

I tillegg forlenget 36 måneders imatinibbehandling signifikant total overlevelse (OS) sammenlignet med 12 måneder med imatinibbehandling (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p=0,0187$) (tabell 7, 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 månedersarmen 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 mutasjonstype 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 7 12 måneders og 36 måneders imatinibbehandling (SSGXVIII/AIO-studien)

RFS	12 måneders behandlingsarm % (KI)	36 måneders 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-estimer for primær overlevelse uten tilbakefall (ITT-populasjon)

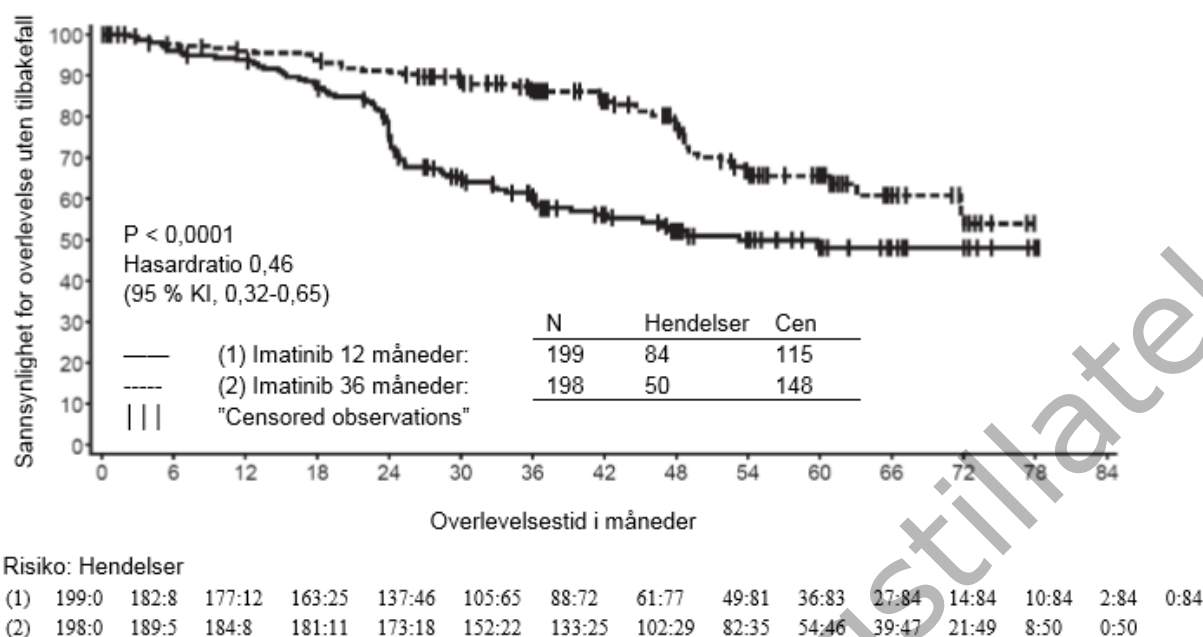
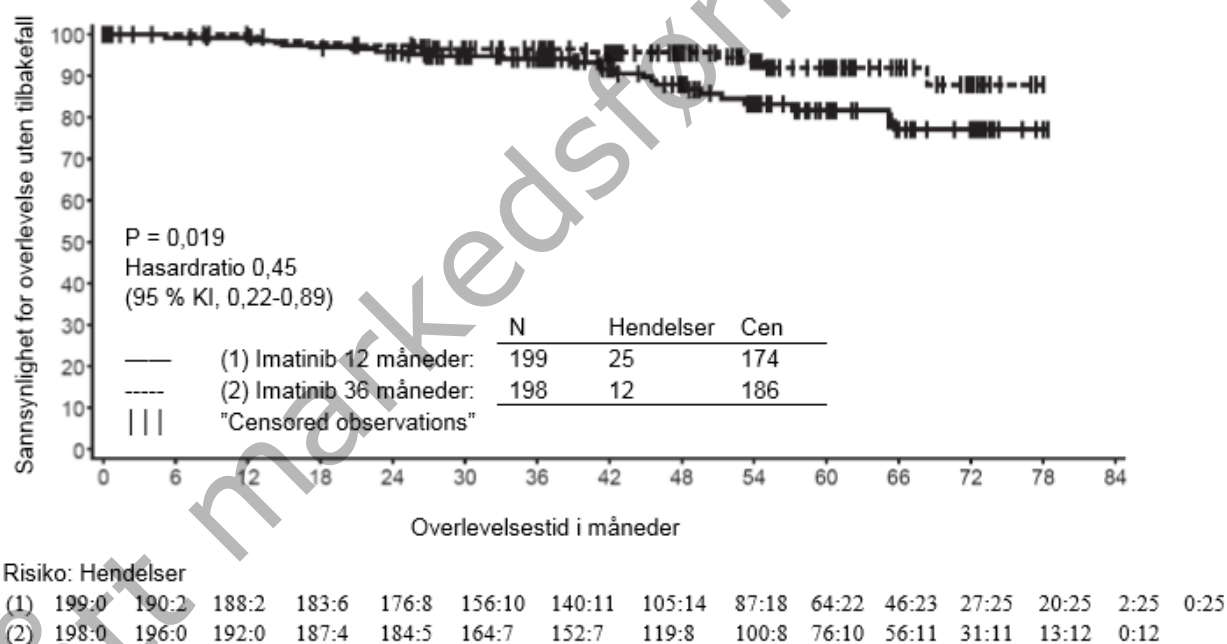


Figure 2 Kaplan-Meier-estimer for total overlevelse (ITT-populasjon)



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 hos 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 innledende 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 kasusrapporter 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. Fem (5) pasienter responderte, 3 komplett og 2 partielt. Median behandlingsvarighet i publikasjonene varierte fra 4 uker til mer enn 20 måneder. Translokasjonen t(17;22)(q22;q13) eller genprodukter fra denne translokasjonen 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/m² 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 AUC-plasmanivåer for imatinib mellom pasientene etter en oral dose. Absorpsjonen av imatinib reduseres minimalt når legemidlet gis sammen med et fettrikt måltid (11 % nedgang i C_{max} og en 1,5 timer forlenget t_{max}), og det gir 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 N-demetylerste piperazin-derivat. Metabolitten er tilsvarende potent som morsubstansen *in vitro*. Plasma AUC for denne metabolitten er vist å være kun 16 % av AUC for imatinib. Binding til plasmaproteiner er tilsvarende for den N-demetylerste metabolitten som for modersubstansen.

I studier med radioaktivt merket substans utgjorde imatinib og N-demetyl-metabolitten til sammen ca. 65 % av den sirkulerende radioaktiviteten (AUC_(0-48timer)). 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 (IC₅₀ 50 mikromol) og flukonazol (IC₅₀ 118 mikromol) 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 mikromol/l. Maksimal plasmakonsentrasjon av imatinib hos pasientene er 2–4 mikromol/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 paklitaksel-metabolismen som et resultat av kompetitiv hemming av CYP2C8 ($K_i = 34,7$ mikroM). 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 paklitaksel 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 feces (68 % av dosen) og urinen (13 % av dosen) innen 7 dager. Uendret imatinib utgjorde 25 % av dosen (5 % i urinen, 20 % i feces), 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" da det ble dosert én gang daglig.

Farmakokinetiske forhold hos pasienter med GIST

Eksposering 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 preliminare 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 farmakokinetikken til imatinib. 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 nedsatt 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 slik at 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 pediatrik populasjon

Som hos voksne, ble imatinib raskt absorbert etter oral administrasjon hos pediatriske pasienter i både fase I og fase II studier. Doser hos barn på 260 og 340 mg/m²/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/m²/dag, viste en 1,7 ganger akkumulering av legemidlet etter gjentatt dosering én gang daglig.

Basert på samlet farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pediatriske pasienter med hematologiske sykdommer (KML, Ph+ALL eller andre hematologiske lidelser behandlet med imatinib), økte clearance av imatinib med økende kroppsoverflate ("body surface area", BSA). Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde annen demografi som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for imatinib. Analysen bekreftet at imatinibeksponeringen hos pediatriske pasienter som fikk 260 mg/m² én gang daglig (ikke over 400 mg én gang daglig) eller 340 mg/m² 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 lett til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Forskjellen er ca. 1,5-2 ganger, noe som tilsvarer 1,5 ganger høyere nivå av alfa-surt-glykoprotein i plasma, som imatinib bindes sterkt til. Ettersom renal utskillelse kun representerer

en mindre viktig eliminasjonsvei for imatinib, er clearance av fritt imatinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon trolig den samme som for pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

Imatinib ble ikke vurdert som gentoksisk etter at det ble utført *in vitro* forsøk i bakterieceller (Ames test), *in vitro* forsøk i mammalske celler (lymfomceller fra mus) og *in vivo* mikronukleustest hos rotter. Positive genotoksiske effekter ble observert for imatinib i et *in vitro* forsøk med mammalske celler (ovariceller fra kinesisk hamster) på klastogenisitet (kromosomavvik) ved metabolsk aktivitet. To intermediater fra tilvirkningsprosessen, som også er tilstede i sluttproduktet, viser positiv mutagenese ved Ames test. Et av disse intermediatene var også positivt i forsøket med lymfomceller fra mus.

I en fertilitetsstudie, der hannrotter ble gitt legemidlet i 70 dager før paring, ble testikkel- og epididymalvekt, samt prosent motile spermier redusert ved doser på 60 mg/kg, 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 spermatogenesis 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 drektighetsperiodens 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 utfloed 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 mellom dag 0 og dag 4 etter fødselen. Ved samme dose hadde F₁ avkommet en lavere gjennomsnittsvekt fra fødsel til avlivning og antallet som oppnådde kriteriet for separasjon av preputiet var noe redusert. F₁ 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 F₁ 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/reduert frontale bein samt fravær av parietale bein i skallen. Dette ble ikke sett ved doser på ≤ 30 mg/kg.

I toksikologistudien hos unge rotter under utvikling (dag 10 til 70 etter fødsel) ble ingen nye målorganer identifisert sammenlignet med 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 pediatrisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m². I tillegg var mortalitet observert i unge dyr (rundt avvenningsfasen) ved ca. 2 ganger gjennomsnittlig pediatrisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m².

I en toårig karsinogenitetsstudie hos rotter resulterte administrering av doser på 15, 30 og 60 mg/kg/dag i statistisk signifikant reduksjon av 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 avlaving. Nyre, urinblære, urinrør, kjertel i forhud og på klitoris, tynntarm, paratyreoidkjertlene, binyrene og non-glandulær mage var målorganer for neoplastiske endringer.

Det ble observert papillomer/karsinomer på forhud/klitoris ved doser på 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 (basert på AUC) ved 340 mg/m²/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 (basert på AUC) ved 340 mg/m²/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 det kardiovaskulære systemet, 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 utgjør en miljøfare for sedimentære organismer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Kalsiumhydrogenfosfat, vannfri
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert
Makrogol
Jernoksid, gul (E172)
Talkum

Titandioksid (E171)
Jernoksid, rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blisterpakninger
OPA/Al/PVC//Al blisterpakninger

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser med 60 eller 120 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.
Pakningsstørrelser med 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter

Pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.
Pakningsstørrelser med 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)
EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

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

Utgått markedsføringstillatelse

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler
Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige oransje kapsler merket med 7629 i svart på kapselkropppen og merket med TEVA i svart på kapselheten. Innholdet i kapselen er hvitt til lys gult granulert pulver.

Kapselen er fra 19,1 mm til 19,7 mm lang og 6,91 mm bred.

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler

Ugjennomsiktige oransje kapsler merket med 7630 i svart på kapselkropppen og merket med TEVA i svart på kapselheten. Innholdet i kapselen er hvitt til lys gult granulert pulver.

Kapselen er fra 23,0 mm til 23,6 mm lang og 8,53 mm bred.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imatinib Teva B.V. er indisert ved behandling av

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

Effekt av imatinib på utfallet av beinmargstransplantasjon er ikke kjent.

Imatinib Teva B.V. 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). Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse for disse sykdommene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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 (barn) som ikke er i stand til å svelge kapslene, kan innholdet i kapselen fortynnes i et glass vann eller eplejuice. Da dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, og potensiell risiko for humane fostre ikke er kjent, bør kvinner i fruktbar alder rådes til å håndtere kapselinnholdet med forsiktighet og unngå kontakt med hud eller øyne samt inhalasjon, dersom kapslene åpnes (se pkt.4.6). Hendene bør vaskes umiddelbart etter at åpne kapsler er håndtert.

Dosering ved KML hos voksne pasienter

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

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

Doseøkninger fra 600 mg til maksimalt 800 mg (gitt som 400 mg to ganger daglig) hos pasienter i blastkrise, kan vurderes ved fravær av alvorlige legemiddelrelaterte bivirkninger og alvorlig ikke-leukemi-relatert nøyтроpeni 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 forekomst av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

Dosering ved KML hos barn

Dosering hos barn bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m^2). Dosen på $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglig anbefales hos barn 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 morgen og én kveld. Doseanbefalingen er pr. idag basert på et lite antall pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring med behandling av barn under 2 år.

Doseøkninger fra 340 mg/m² til 570 mg/m² daglig (total dose på 800 mg skal ikke overskrides) kan vurderes hos barn 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 forekomst av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

Dosering ved Ph+ ALL hos voksne pasienter

Anbefalt dose av Imatinib Teva B.V. 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 imatinib som monoterapi med 600 mg/dag sikkert og effektivt og kan gis inntil det oppstår sykdomsprogresjon.

Dosering ved Ph+ ALL hos pediatriske pasienter

Dosering hos barn bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m²). Dosen på 340 mg/m² daglig anbefales hos barn med Ph+ ALL (total dose på 600 mg skal ikke overskrides).

Dosering ved MDS/MPD

Anbefalt dose av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 opprinnelige alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Hvis bilirubin forhøyes $> 3 \times$ øvre normalgrense ("institutional upper limit of normal" (IULN)) eller levertransaminaser forhøyes $> 5 \times$ IULN, skal imatinib seponeres inntil bilirubin-nivåene har gått tilbake til $< 1,5 \times$ IULN og transaminase-nivåene til $< 2,5 \times$ IULN. Behandling med imatinib kan deretter fortsette med en redusert daglig dose. Hos voksne bør dosen reduseres fra 400 mg til 300 mg eller fra 600 mg til 400 mg eller fra 800 mg til 600 mg, og hos barn fra 340 til 260 mg/m²/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 (startdose 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen).
MDS/MPD (startdose 400 mg) HES/KEL (ved dosen 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC er $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter er $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter til $< 50 \times 10^9/l$, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 300 mg.
Pediatrik KML i kronisk fase (ved dosering 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$	1. Seponer imatinib inntil ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til $< 1,0 \times 10^9/l$ og/eller trombocytter $< 50 \times 10^9/l$, skal trinn 1 gjentas og behandlingen med imatinib gjenopptas med en redusert dose på 260 mg/m ² .
KML i blastkrise og Ph+ ALL (startdose	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ og/eller	1. Sjekk om cytopenien er relatert til leukemien (margaspirat eller

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

Spesielle populasjoner

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

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

Nedsatt leverfunksjon: Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren. Pasienter med lett, 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
Lett	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.

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 soppmidler, visse makrolider, CYP3A4-substrater med smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfinadin, bortezomib, docetaxel, 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 sterke CYP3A4-induktorer bør derfor unngås (se pkt. 4.5).

Hypotyreose

Det er rapportert om kliniske tilfeller av hypotyreose hos tyreoidektomerte pasienter som står på levotyrosin substitusjonsterapi i forbindelse med behandling med imatinib (se pkt. 4.5).

Tyreoidstimulerende hormon (TSH)-nivå bør monitoreres nøye hos slike pasienter.

Hepatotoksisitet

Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren, og kun 13 % utskilles via nyrene. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (lett, moderat eller alvorlig) bør perifere blodtelling og leverenzym 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 behandling og terapeutiske forholdsregler igangsettes. I kliniske studier var det en økt forekomst av slike hendelser hos eldre og hos pasienter med tidligere forekomst av hjertesykdommer. Forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med kardial dysfunksjon.

Pasienter med hjertesykdom

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

Hos pasienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med skjult infiltrasjon av HES celler i myokardet, har isolerte tilfeller av kardiogent sjokk/venstre ventrikkelsvikt vært assosiert med HES celle degranulering ved oppstart 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 til 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 Teva B.V. 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 oppstart 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-tyrosinkinasehemmere. Noen tilfeller resulterte i akutt leversvikt eller fulminant hepatitt, som igjen førte til levertransplantasjon eller død.

Pasienter bør testes for HBV-infeksjon før oppstart av behandling med Imatinib Teva B.V.. 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 behandlingen. Pasienter med positiv hepatitt B-serologi som trenger behandling med Imatinib Teva B.V., bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på aktiv HBV-infeksjon under behandling og i flere måneder etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Laboratorieprøver

Det må utføres regelmessige blodtelling under behandlingen med imatinib. Behandling av KML pasienter med imatinib har vært assosiert med nøytropeni eller trombocytopeni. Forekomsten av cytopenier 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 nyrefunksjon. Dette skyldes trolig et forhøyet plasmanivå av alfa-surt-glykoprotein (AGP), et imatinib-bindende protein, hos disse pasientene. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør gis den laveste startdosen. Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon bør behandles med forsiktighet. Dosen kan reduseres dersom den ikke tolereres (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Pediatrisk populasjon

Det har vært rapportert tilfeller av veksthemming hos barn og prepubertale som bruker imatinib. Langtidseffekter på vekst hos barn ved langvarig behandling med imatinib er ukjent. Det anbefales derfor en nøye monitorering av vekst hos barn 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, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, bokeprevir; azol soppmidler inkludert ketokonazol, itrakonazol, posakolazol, vorikonazol, visse 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 enkeltdose ketokonazol (en CYP3A4-hemmer). 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 enkeltdose med imatinib på 400 mg ga en nedgang i C_{maks} og AUC_(0-∞) 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 (EIAED) 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 sterke CYP3A4-induktorer og imatinib bør unngås.

Virkestoffer som kan få endret sine plasmakonsentrasjoner av imatinib

Imatinib øker gjennomsnittlig C_{maks} og AUC av simvastatin (CYP3A4-substrat) henholdsvis 2 og 3,5 ganger. Dette tyder på at CYP3A4 hemmes av imatinib. Forsiktighet anbefales derfor når imatinib gis sammen med CYP3A4-substrater med et smalt terapeutisk vindu (f.eks. ciklosporin, pimozid,

takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel 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 økning av blødningsrisiko i forbindelse med imatinib (f.eks. blødning), bør pasienter som krever antikoagulasjonsbehandling behandles med lav-molekylærvekt eller standard heparin, i stedet for 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 en 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 levotyrosin, kan plasmaeksposeringen av levotyrosin 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 legemidler 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.

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 morsmelk hos mennesker. Studier med to ammende kvinner viste at både imatinib og den aktive metabolitten kan utskilles i morsmelk 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 morsmelk. Tatt i betraktning den totale konsentrasjonen av imatinib og metabolitten og maksimalt daglig inntak av morsmelk hos spedbarn, er den totale eksponeringen ventet å være lav (~10 % av terapeutisk dose). Siden effekten av eksponering overfor lavdosert imatinib hos spedbarn er ukjent, bør ikke kvinner som tar imatinib amme.

Fertilitet

I prekliniske studier var fertiliteten til hann- og hunnrotter ikke påvirket (se pkt. 5.3). Det er ikke utført studier hos pasienter som bruker imatinib for å undersøke effekt på fertilitet og spermatogenese. Pasienter på imatinib-behandling som er bekymret for sin fertilitet 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 behandling med imatinib. Forsiktighet bør derfor utvises ved bilkjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Pasienter med fremskredne maligniteter 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, sykdomsprogresjon 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, oppkast, diaré, abdominale smerter, fatigue (tretthet), myalgi, muskelkramper og utslett. Overflatiske ødemer var et vanlig funn i alle studiene og var først og fremst beskrevet som periorbitale ødemer eller ødemer i underekstremitetene. Disse ødemene var imidlertid sjelden alvorlige og kan behandles med diuretika, annen støttende behandling eller ved å redusere imatinibdosen.

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

Diverse bivirkninger som pleural effusjon, ascites, lungeødem og rask vektøkning med eller uten overflatiske ødemer, kan gis fellesbetegnelsen "væskeretensjon". Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres ved å avbryte behandlingen med imatinib midlertidig og gi 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.

Bivirkninger

Bivirkninger rapportert i mer enn ett isolert tilfelle er angitt under. Bivirkningene er angitt etter organklasser og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra 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
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, øyesmerter, orbitalt ødem, skleral blødning, retinal blødning, blefaritt, makulaødem
Sjeldne	Katarakt, glaukom, papillødem
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*
Karsykdommer⁴	
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 , faryngolaryngale smerter, faryngitt
Sjeldne	Plevrittiske smerter, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, pulmonal blødning
Ikke kjent	Akutt respirasjonssvikt ^{11*} , interstitiell lungesykdom*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Kvalme, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominale smerter ⁶
Vanlige	Flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks, obstipasjon, munntørrehet, 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, alopeci, nattlig svette, fotosensitivitetsreaksjoner
Mindre vanlige	Utslett med pustel, kontusjon, økt svetting, urticaria, ekkymose, økt tendens til blåmerker, hypotrikoze, hypopigmentering i hud, eksfoliativ dermatitt, onychoclasia, follikulitt, petekkier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering i hud, bulløs erupsjon
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)
Ikke kjent	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige	Muskelspasmer og kramper, muskel-skjelettsmerter inkludert myalgi ⁹ , artralgi, skjelettsmerter ¹⁰
Vanlige	Hovne ledd
Mindre vanlige	Ledd- og muskelstivhet
Sjeldne	Muskelsvakhet, artritt, rabdomyolyse/myopati
Ikke kjent	Avaskulær nekrose/nekrose i hofte*, veksthemming hos barn*
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, forstørrede bryster, ødem i scrotum
Sjeldne	Blødende corpus luteum/blødende ovariecyste
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige	Væskeretensjon og ødem, fatigue (tretthet)
Vanlige	Svakhet, pyreksi, anasarca, frysninger, stivhet
Mindre vanlige	Brystsmerter, 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 Rødme 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 Abdominale smerter og gastrointestinal blødning er observert hyppigere hos pasienter med GIST.
- 8 Enkelte fatale tilfeller av leversvikt og levernekrose er rapportert.
- 9 Muskel-skjelettsmerter under behandling med imatinib eller etter avsluttet behandling er observert etter markedsføring.
- 10 Muskel-skjelettsmerter 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.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Cytopenier ved KML, spesielt nøytropeni og trombocytopeni har vært et ensartet funn i alle studier, og det ser ut til at forekomsten øker ved høye doser ≥ 750 mg (fase I-studie). Forekomsten av cytopeni var imidlertid også klart avhengig av sykdommens stadium, frekvensen av grad 3 eller 4 nøytropenier ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) og trombocytopenier (trombocytter $< 50 \times 10^9/l$) som var mellom 4 og 6 ganger høyere ved blastkrise og akselerert fase (59–64 % og 44–63 % ved henholdsvis nøytropeni og trombocytopeni) sammenlignet med KML i kronisk fase hos nylig diagnostiserte pasienter (16,7 % nøytropeni og 8,9 % trombocytopeni). Ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase ble grad 4 nøytropeni ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) og trombocytopeni (trombocytter $< 10 \times 10^9/l$) observert hos henholdsvis 3,6 % og < 1 % av pasientene. Median varighet av nøytropeni- og trombocytopeniepisodene 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 (aspartataminotransferase) på 4,8 %. Økningen i bilirubin var under 3 %.

Det har vært tilfeller av cytolytisk og kolestatisk hepatitt og leversvikt; enkelte med dødelig utgang, inkludert én 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 mg til 1600 mg (varighet varierte mellom 1 og 10 dager): Kvalme, oppkast, diaré, utslett, erytem, ødem, hevelse, fatigue (tretthet), muskelspasmer, trombocytopeni, pancytopeni, abdominale smerter, hodepine, nedsatt appetitt.

1800 mg til 3200 mg (opptil 3200 mg daglig i 6 dager): Svakheter, myalgi, økt kreatininfosfokinase, økt bilirubin, gastrointestinale smerter.

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

8 g til 10 g (enkeltdose): Oppkast og gastrointestinale smerter er rapportert.

Pediatrik populasjon

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

Ved overdosering bør pasienten overvåkes og få egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, protein-kinasehemmer, ATC-kode: L01X E01

Virkningsmekanisme

Imatinib er en lavmolekylær protein-tyrosinkinasehemmer som er en potent hemmer av aktiviteten til Bcr-Abl tyrosinkinase (TK), samt flere TK-reseptorer: Kit, reseptor for stamcellefaktor (SCF) kodet for av c-Kit proto-onkogen, discoidindomenerreseptorene (DDR1 og DDR2), kolonistimulerende faktor-reseptor (CSF-1R) og platederivert vekstfaktor-reseptor 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-tyrosinkinasehemmer som er en potent hemmer av 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 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 PDGFreseptoren 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 av imatinib er basert på generelle hematologiske og cytogenetiske responsrater og progresjonsfri overlevelse. Det foreligger ingen kontrollerte studier som viser et klinisk fortrinn, som forbedring av sykdomsrelaterte symptomer eller økt overlevelse.

En stor, internasjonal, åpen, ikke-kontrollerte fase II-studie ble utført hos pasienter med Philadelphiakromosom positiv (Ph+) KML i blastkrisefase av sykdommen. I tillegg er barn 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.

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 startdoser på 400 mg. Protokollen ble senere endret til å tillate høyere dosering, og de resterende 223 pasientene fikk en startdose på 600 mg.

Den primære effektvariabelen var graden av hematologisk respons, rapportert som enten komplett hematologisk respons, ingen tegn på leukemi (dvs. clearance av blast fra marg og blod, men uten full

remisjon som ved komplett respons) 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 2 Respons i KML-studie hos voksne pasienter

	Studie 0102 38-måneders data Myelogen blastkrise ($n=260$)
	% av pasienter (KI95%)
Hematologisk respons ¹	31 % (25,2–36,8)
Komplett hematologisk respons (CHR)	8 %
Ingen tegn på leukemi (NEL)	5 %
Retur til kronisk fase (RTC)	18 %
Major cytogenetisk respons ²	15 % (11,2–20,4)
Komplett (Bekreftet ³) [95 % KI]	7 %
Partiell	(2 %) [0,6–4,4] 8 %
¹ Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftees etter ≥ 4 uker): CHR: I studie 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocytter $\geq 100 \times 10^9/l$, ingen blastceller i blod, blastceller i BM < 5 % og ingen ekstramedullær sykdom] NEL: Samme kriterier som for CHR, men $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ og trombocytter $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC: < 15 % blastceller i BM og PB, < 30 % blastceller + promyelocytter i BM og PB, < 20 % basofile i PB, ingen ekstramedullær sykdom annet enn i milt og lever. BM = beinmarg, PB = perifert blod ² Kriterier for cytogenetisk 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.	

Pediatrike pasienter

Totalt 26 pediatrike pasienter under 18 år, med enten KML i kronisk fase ($n=11$) eller KML i blastkrise eller Ph+ akutte leukemier ($n=15$) ble inkludert i en dose-eskalerings fase I-studie. Dette var en gruppe pasienter som allerede hadde fått omfattende behandling, 46 % hadde gjennomgått beinmargstransplantasjon og 73 % var behandlet med flere typer kjemoterapi. Pasientene ble behandlet med imatinibdoser på 260 mg/m²/dag ($n=5$), 340 mg/m²/dag ($n=9$), 440 mg/m²/dag ($n=7$) og 570 mg/m²/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/m²/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 pkt. 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 3) etter induksjon, og nivåene av bcr-abl-transkriptene var identiske i de to gruppene etter 8 uker. Som forventet på grunnlag av studiens design, ble det ikke observert forskjeller i remisjonsvarighet, sykdomsfri overlevelse eller total overlevelse, selv om pasienter med komplett molekylær respons og vedvarende minimal restsykdom 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 ikke-kontrollerte kliniske studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) stemmer overens med resultatene som er beskrevet over. Imatinib gitt sammen med induksjonskjemoterapi (se Tabell 3) ga en komplett hematologisk responsrate på 93 % (147 av 158 evaluerbare pasienter), og en major cytogenetisk responsrate på 90 % (19 av 21 evaluerbare pasienter). Komplette molekylær responsrate var 48 % (49 av 102 evaluerbare pasienter). Sykdomsfri overlevelse (DFS) og total overlevelse (OS) var konstant over ett år og bedre enn historiske kontroller (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) i to studier (AJP01 og AUS01).

Tabell 3 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib

Studie ADE10	
Prefase	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
Konsolideringsbehandling 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

Konsolideringsbehandling 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	
Induksjonsbehandling (<i>de novo</i> 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 (<i>de novo</i> 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	
Prefase	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
Induksjonsbehandling 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
Induksjonsbehandling 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
Konsolideringsbehandling	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	
Induksjonsbehandling	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 timer), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 time), dag 1-3; VCR 1,3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsolideringsbehandling	Vekslede 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; VCR 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/m²/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 4 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblokk 1 (3 uker)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 Ifosamid (1,8 g/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dose q3t, x 8 doser/dag, i.v.): dag 1-5 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 6-15 eller inntil ANC >1500 post nadir IT MTX (aldersjustert): KUN dag 1 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 8, 15
Konsolideringsblokk 2 (3 uker)	MTX (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leukovorin (75 mg/m ² ved time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. 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, i.v.): dag 2 og 3 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 4-13 eller inntil ANC >1500 post nadir
Re-induksjonsblokk 1 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /dose q12t x 4 doser, i.v.): dag 3 og 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , i.m.): dag 4 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): 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)	MTX (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m ² ved time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. 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, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 27-36 eller inntil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12t, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dag 44
Re-induksjonsblokk 2 (3 uker)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): 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 , i.m.): dag 4 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): 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)	MTX (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m ² ved time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. 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, i.v.): dag 22-26

	CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): dag 27-36 eller inntil ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , q12t, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , i.m.): dag 44
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 1–4	MTX (5 g/m ² over 24 timer, i.v.): dag 1 Leukovorin (75 mg/m ² ved time 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2 og 3 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): 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 MTX (20 mg/m ² /uke, PO): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dag 29-33 MESNA i.v. dag 29-33 G-CSF (5 mikrog/kg, s.c.): 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, i.v.): 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.) MTX (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, i.v.): 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 MTX (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, i.v. = intravenøs, s.c. = subkutan, IT = intratekal, PO = peroral, i.m. = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-merkaptotansulfonatnatrium iii= eller inntil MTX-nivå er < 0,1 mikroM, q6t = hver 6. time, Gy= Gray

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

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

Kliniske studier på MDS/MPD

Erfaring med imatinib ved denne indikasjonen er svært begrenset og er basert på hematologiske og cytogenetiske responsrater. Det foreligger ingen kontrollerte kliniske studier som viser et klinisk fortrinn eller økt overlevelse. En åpen, multisenter, klinisk fase II-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). 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 med en median varighet på 47 måneder (24 dager – 60 måneder). For seks av pasientene har oppfølgingen nå pågått i over 4 år. 11 pasienter oppnådde rask CHR; 10 hadde fullstendig fravær av cytogenetiske abnormaliteter og en reduksjon eller fullstendig fravær av fusjonstranskripter målt med RT-PCR. Hematologisk og cytogenetisk respons har vært opprettholdt for henholdsvis en median tid på 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/m² daglig. Alle pasientene oppnådde komplett hematologisk respons, cytogenetisk respons og/eller klinisk respons.

Kliniske studier på HES/KEL

En åpen, multisenter, klinisk fase II-studie (studie B2225) ble gjennomført med imatinib hos ulike pasientgrupper med livstruende sykdommer assosiert med Abl, Kit eller PDGFR protein tyrosinkinaser. I denne studien ble 14 pasienter med HES/KEL behandlet med 100 mg til 1000 mg imatinib daglig. Ytterligere 162 pasienter med HES/KEL, rapportert i 35 publiserte kasusrapporter og kasusrekker, fikk imatinib i doser på 75 mg til 800 mg daglig. Cytogenetiske abnormaliteter ble evaluert hos 117 av de totalt 176 pasientene. FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase ble identifisert hos 61 av disse 117 pasientene. I tillegg ble ytterligere 4 pasienter med HES funnet å være FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase positive i tre andre publiserte rapporter. Alle de 65 pasientene som var FIP1L1-PDGFR α fusjonskinase positive oppnådde komplett hematologisk respons som varte i flere måneder (fra 1+ til 44+ måneder korrigert på rapporteringstidspunktet). Som 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/m² 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 ikke-kontrollert 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 5.

Tabell 5 Beste tumor respons i studie STIB2222 (GIST)

Beste respons	Alle doser (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Komplett respons	1 (0,7)
Partiell respons	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 studiepopulasjonen (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 6. 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 6 Sammenndrag av RFS-analyse i henhold til NIH og AFIP risikoklassifisering i Z9001-studien

Risiko kriterier	Risikonivå	% av pasientene	Antall hendelser/ Antall pasienter Imatinib vs placebo	Generell hasardratio (95% KI) *	RFS-rater (%)	
					12 måneder Imatinib vs placebo	24 måneder Imatinib vs placebo
NIH	Lav	29,5	0/86 vs. 2/90	I.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Medium	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Høy	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Svært lav	20,7	0/52 vs. 2/63	I.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Lav	25,0	2/70 vs. 0/69	I.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Moderat	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Høy	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	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 oppfølgingstid 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 7, figur 1).

I tillegg forlenget 36 måneders imatinibbehandling signifikant total overlevelse (OS) sammenlignet med 12 måneder med imatinibbehandling (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p=0,0187$) (tabell 7, 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.

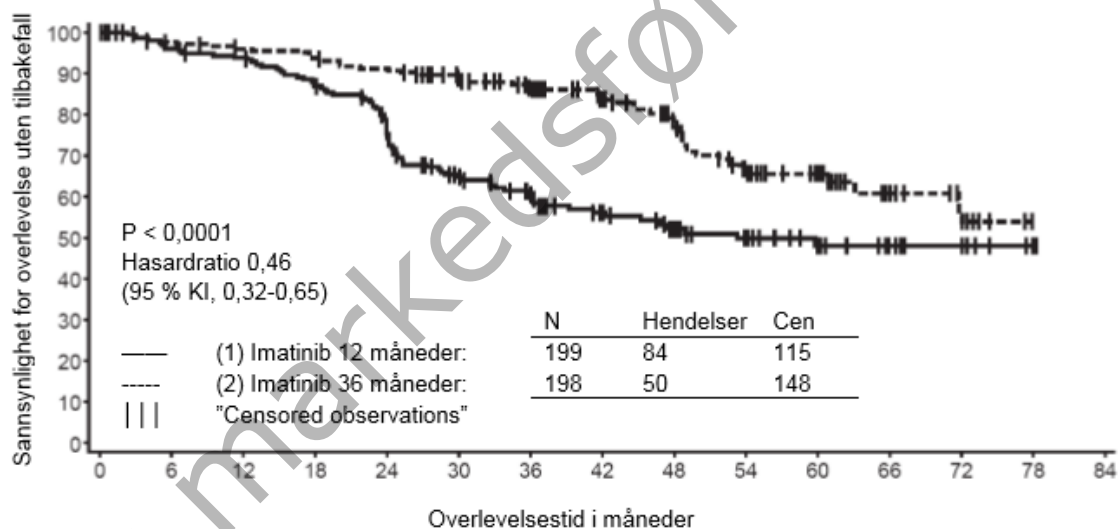
Totalt antall dødsfall var 25 for 12 månedersarmen og 12 for 36 månedersarmen.

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 mutasjonstype 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 7 12 måneders og 36 måneders imatinibbehandling (SSGXVIII/AIO-studien)

RFS	12 måneders behandlingsarm % (KI)	36 måneders 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)

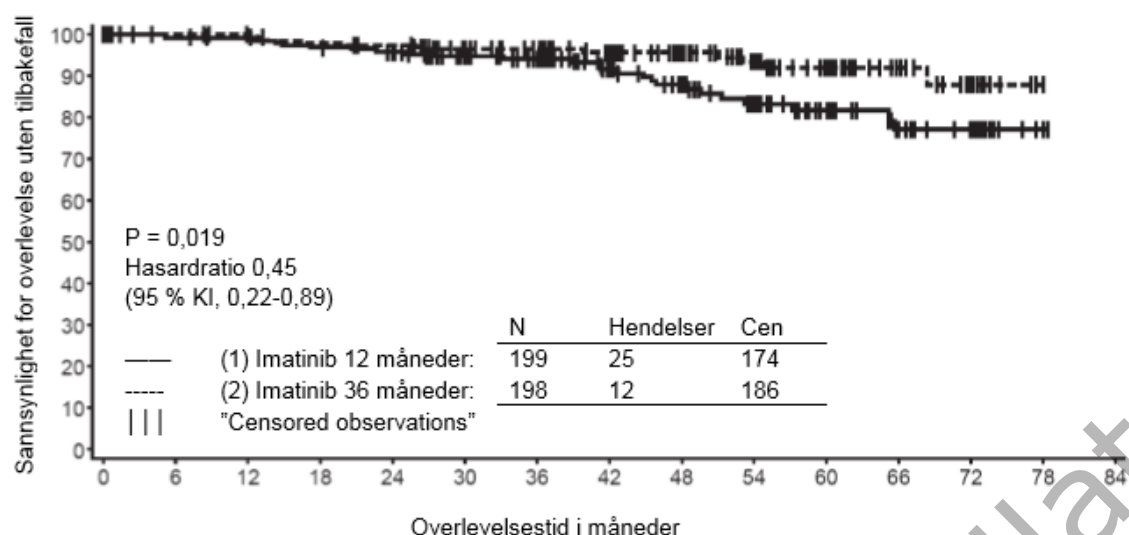
Figur 1 Kaplan-Meier-estimer for primær overlevelse uten tilbakefall (ITT-populasjon)



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	

Figure 2 Kaplan-Meier-estimer 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 hos 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 innledende 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 kasuisrapporter 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. Fem (5) pasienter responderte, 3 komplett og 2 partielt. Median behandlingsvarighet i publikasjonene varierte fra 4 uker til mer enn 20 måneder. Translokasjonen t(17:22)(q22;q13) eller genprodukter fra denne translokasjonen 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/m² 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 AUC-plasmanivåer for imatinib mellom pasientene etter en oral dose. Absorpsjonen av imatinib reduseres minimalt når legemidlet gis sammen med et fettrikt måltid (11 % nedgang i C_{max} og en 1,5 timer forlenget t_{max}), og det gir 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 N-demetylerste piperazin-derivat. Metabolitten er tilsvarende potent som morsubstansen *in vitro*. Plasma AUC for denne metabolitten er vist å være kun 16 % av AUC for imatinib. Binding til plasmaproteiner er tilsvarende for den N-demetylerste metabolitten som for modersubstansen.

I studier med radioaktivt merket substans utgjorde imatinib og N-demetyl-metabolitten til sammen ca. 65 % av den sirkulerende radioaktiviteten ($AUC_{(0-48\text{ timer})}$). 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 mikromM) og flukonazol (IC_{50} 118 mikromM) 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 mikromol/l. Maksimal plasmakonsentrasjon av imatinib hos pasientene er 2–4 mikromol/l, og følgelig kan hemming av CYP2D6 og/eller CYP3A4/5-medierte metabolisme være mulig ved samtidig administrering av andre legemidler. Imatinib interfererte ikke med biotransformasjonen av 5-fluorouracil, men hemmet paklitaksel-metabolismen som et resultat av kompetitiv hemming av CYP2C8 ($K_i = 34,7$ mikromM). 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 paklitaksel 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 feces (68 % av dosen) og urinen (13 % av dosen) innen 7 dager. Uendret imatinib utgjorde 25 % av dosen (5 % i urinen, 20 % i feces), 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" da det ble dosert én gang daglig.

Farmakokinetiske forhold hos pasienter med GIST

Eksposering 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 preliminaire 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 farmakokinetikken til imatinib. 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 nedsatt 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 slik at 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 pediatrik populasjon

Som hos voksne, ble imatinib raskt absorbert etter oral administrasjon hos pediatrik pasienter i både fase I og fase II studier. Doser hos barn på 260 og 340 mg/m²/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/m²/dag, viste en 1,7 ganger akkumulering av legemidlet etter gjentatt dosering én gang daglig.

Basert på samlet farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pediatrik pasienter med hematologiske sykdommer (KML, Ph+ALL eller andre hematologiske lidelser behandlet med imatinib), økte clearance av imatinib med økende kroppsoverflate ("body surface area", BSA). Etter å ha korrigert for BSA-effekten, hadde annen demografi som alder, kroppsvekt og kroppsmasseindeks ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen for imatinib. Analysen bekreftet at imatinibeksponeringen hos pediatrik pasienter som fikk 260 mg/m² én gang daglig (ikke over 400 mg én gang daglig) eller 340 mg/m² 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 lett til moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Forskjellen er ca. 1,5-2 ganger, noe som tilsvarer 1,5 ganger høyere nivå av alfa-surt-glykoprotein i plasma, som imatinib bindes sterkt til. Ettersom renal utskillelse kun representerer en mindre viktig eliminasjonsvei for imatinib, er clearance av fritt imatinib hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon trolig den samme som for pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

Nyretoksisitet ble observert hos aper behandlet i 2 uker, med fokal mineralisering og utvidelse av de renale tubuli samt tubulær nefrose. Økt "blood urea nitrogen" (BUN) og kreatinin ble observert hos flere av disse dyrene. Hos rotter ble det observert hyperplasi av overgangsepitelet i nyrepapillene samt i urinblæren ved doser ≥ 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 suppresserte malarieinfeksjoner.

Imatinib ble ikke vurdert som gentoksisk etter at det ble utført *in vitro* forsøk i bakterieceller (Ames test), *in vitro* forsøk i mammalske celler (lymfoceller fra mus) og *in vivo* mikronukleustest hos rotter. Positive genotoksiske effekter ble observert for imatinib i et *in vitro* forsøk med mammalske celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) på klastogenisitet (kromosomavvik) ved metabolsk aktivitet. To intermediater fra tilvirkningsprosessen, som også er tilstede i sluttproduktet, viser positiv mutagenese ved Ames test. Et av disse intermediatene var også positivt i forsøket med lymfoceller fra mus.

I en fertilitetsstudie, der hannrotter ble gitt legemidlet i 70 dager før paring, ble testikkel- og epididymalvekt, samt prosent motile spermier redusert ved doser på 60 mg/kg, 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 spermatogenesis 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 drektighetsperiodens 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 mellom dag 0 og dag 4 etter fødselen. Ved samme dose hadde F₁ avkommet en lavere gjennomsnittsvekt fra fødsel til avlivning og antallet som oppnådde kriteriet for separasjon av preputiet var noe redusert. F₁ 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 F₁ 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 organogenesis 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 encefalocoele, fravær av/reduert frontale bein samt fravær av parietale bein i skallen. Dette ble ikke sett ved doser på ≤ 30 mg/kg.

I toksikologistudien hos unge rotter under utvikling (dag 10 til 70 etter fødsel) ble ingen nye målorganer identifisert sammenlignet med 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 pediatrisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m². I tillegg var mortalitet observert i unge dyr (rundt avvenningsfasen) ved ca. 2 ganger gjennomsnittlig pediatrisk eksponering ved høyeste anbefalte dose på 340 mg/m².

I en toårig karsinogenitetsstudie hos rotter resulterte administrering av doser på 15, 30 og 60 mg/kg/dag i statistisk signifikant reduksjon av 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 avlivning. Nyre, urinblære, urinrør, kjertel i forhud og på klitoris, tynntarm, paratyreoidkjertlene, binyrene og non-glandulær mage var målorganer for neoplastiske endringer.

Det ble observert papillomer/karsinomer på forhud/klitoris ved doser på 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

(basert på AUC) ved 340 mg/m²/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 (basert på AUC) ved 340 mg/m²/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 det kardiovaskulære systemet, 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 utgjør en miljøfare for sedimentære organismer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Mannitol

Krysspovidon

Magnesiumstearat

Kolloidal silika, vannfri

Kapselskall

Gelatin

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gul (E172)

Jernoksid, rød (E172)

Trykksverte

Skjellakk

Jernoksid, svart (E172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blisterpakninger

OPA/Al/PVC//Al blisterpakninger

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler

Pakningsstørrelser med 60 eller 120 harde kapsler i blisterpakninger.
Pakningsstørrelser med 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 harde kapsler i perforerte endose blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler

Pakningsstørrelser med 30 eller 90 harde kapsler i blisterpakninger.
Pakningsstørrelser med 30x1 eller 90x1 harde kapsler i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)
EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:
Dato for siste fornyelse:

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. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Tsjekkia

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Tyskland

TEVA UK Ltd.
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,
BN22 9AG
Storbritannia

Teva Operations Poland Sp z.o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Polen

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
HU-4042 Debrecen
Ungarn

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Spania

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende 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**YTRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Tablett, filmdrasjert

20x1 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
60x1 filmdrasjerte tabletter
120 filmdrasjerte tabletter
120x1 filmdrasjerte tabletter
180x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV**

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/001 20x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/003 60x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/004 120 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/005 120x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/006 180x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/007 20x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/008 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/009 60x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/010 120 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/011 120x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/012 180x1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

imatinib teva b.v. 100 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert

30 filmdrasjerte tabletter
30x1 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
90x1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/025 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/026 30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/027 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/028 90x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/029 30 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/030 30x1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/031 90 filmdrasjerte tabletter
EU/1/17/1243/032 90x1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

imatinib teva b.v. 400 mg filmdrasjerte tabletter

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

20 x1 harde kapsler
60 harde kapsler
60 x1 harde kapsler
120 harde kapsler
120 x1 harde kapsler
180 x1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

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

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/013 20 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/014 60 harde kapsler
EU/1/17/1243/015 60 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/016 120 harde kapsler
EU/1/17/1243/017 120 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/018 180 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/019 20 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/020 60 harde kapsler
EU/1/17/1243/021 60 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/022 120 harde kapsler
EU/1/17/1243/023 120 x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/024 180 x1 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

imatinib teva b.v. 100 mg harde kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler
imatinib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, hard

30 harde kapsler
30x1 harde kapsler
90 harde kapsler
90x1 harde kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1243/033 30 harde kapsler
EU/1/17/1243/034 30x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/035 90 harde kapsler
EU/1/17/1243/036 90x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/037 30 harde kapsler
EU/1/17/1243/038 30x1 harde kapsler
EU/1/17/1243/039 90 harde kapsler
EU/1/17/1243/040 90x1 harde kapsler

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

imatinib teva b.v. 400 mg harde kapsler

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC:
SN:
NN:

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

Blister

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler
imatinib

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva B.V.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter imatinib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Imatinib Teva B.V. er og hva det brukes mot

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

Imatinib Teava brukes til behandling av:

- **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.

Hos voksne pasienter skal Imatinib Teva B.V. brukes i de mest avanserte fasene av sykdommen (blastkrise). Hos barn og voksne kan Imatinib Teva B.V. brukes i ulike faser av sykdommen (kronisk fase, akselerert fase og blastkrise).

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne og barn med:

- **Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi er en kreft som rammer hvite blodceller. Hvite blodceller hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Akutt lymfoblastisk leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (som kalles lymfoblaster) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer hvor visse blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer 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 Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

Bruk ikke Imatinib Teva B.V.:

- 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 din før du bruker Imatinib Teva B.V.**

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Imatinib Teva B.V.:

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

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

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

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

Barn og ungdom

Imatinib Teva B.V. er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML. Det er begrenset erfaring hos barn med Ph-positiv ALL og svært begrenset erfaring hos barn med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL.

Enkelte barn og ungdommer som bruker Imatinib Teva B.V. kan vokse saktere enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

Andre legemidler og Imatinib Teva B.V.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som paracetamol) og plantebaserte legemidler (som johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib Teva B.V. når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib Teva B.V., og kan gi flere bivirkninger eller gjøre

Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan ha samme effekt på enkelte andre legemidler.

Fortell det til legen din dersom du bruker legemidler som hindrer blodet i å levre seg.

Graviditet, amming og fertilitet

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib Teva B.V. er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade barnet ditt. Legen din vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib Teva B.V. under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.
- Du skal ikke amme under behandling med Imatinib Teva B.V.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib Teva B.V., anbefales å rådføre seg med legen sin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

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

Hvor mye Imatinib Teva B.V. skal du ta

Bruk hos voksne

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal ta.

- **Hvis du behandles for KML:**
Vanlig startdose er 600 mg som tas som 6 tabletter én gang daglig.
- **Hvis du behandles for GIST:**
Startdosen er 400 mg som tas som 4 tabletter én gang daglig.

For KML og GIST kan legen din forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du responderer på behandlingen. Hvis din daglige dose er 800 mg (8 tabletter), skal du ta 4 tabletter om morgenen og 4 tabletter om kvelden.

- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
Startdosen er 600 mg, som tas som 6 tabletter én gang daglig.
- **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
Startdosen er 400 mg, som tas som 4 tabletter én gang daglig.
- **Hvis du behandles for HES/KEL:**

Startdosen er 100 mg, som tas som 1 tablett **én** gang daglig. Legen din kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 4 tabletter **én** gang daglig avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

- **Hvis du behandles for DFSP:**

Dosen er 800 mg/dag (8 tabletter), som tas som 4 tabletter om morgenen og 4 tabletter om kvelden.

Bruk av Imatinib Teva B.V. hos barn og ungdom

Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal gi til barnet ditt. Dosen av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skal brukes

- **Imatinib Teva B.V. skal tas sammen med et måltid.** Dette vil bidra til å beskytte mot mageproblemer når du tar Imatinib Teva B.V.
- **Kapslene 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.
- Rør med en skje inntil tablettene er fullstendig oppløst.
- Når tablettene er oppløst, drikk alt i glasset med en gang. Rester av den oppløste tablettene kan være igjen i glasset.

Tabletten kan deles i like doser.

Hvor lenge Imatinib Teva B.V. skal brukes

Fortsett å ta Imatinib Teva B.V. hver dag så lenge legen din sier at du skal.

Dersom du tar for mye av Imatinib Teva B.V.

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

Dersom du har glemt å ta Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) **eller vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rask vektøkning. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 opptil 1 av 1000 personer):

- Brystsmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lungeproblemer).
- Ørhet, svimmelhet eller følelse av å besvime (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme, tap av appetitt, mørkfarget urin, gulfarget hud eller øyne (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).
- Kraftige smerter i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinmengde, tørste (tegn på nyreproblemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Kraftig 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, tretthet, kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene eller synsforstyrrelser, blødning i øynene.
- Smerter i hoftene eller vanskeligheter med å gå.
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskelproblemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, svimmelhet eller følelse av å besvime på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- 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 tørst 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 legen din 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 smerter i ledd, muskler eller skjelett mens du behandles med Imatinib Teva B.V. eller etter at behandlingen med Imatinib Teva B.V. er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt ankene eller øynene.
- Vektøkning.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Anoreksi, vekttap eller smaksforstyrrelser.
- Svimmelhet eller svakhet.
- Søvnvansker.
- Øyekatarr med kløe, rødhet og hevelse, økt tåreproduksjon eller uklart syn.
- Neseblødning.
- Smerter 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.
- Munntørrehet, tørr hud eller tørre øyne.
- Redusert eller økt følsomhet i huden.
- Hetetokter, frysninger eller nattesvette.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Veksthemming hos barn og ungdom.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Teva B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

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 Teva B.V.

- Virkestoffet er imatinib (som mesilat).
- Hver filmdrasjerte tablett av Imatinib Teva B.V. inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, krysspovidon og magnesiumstearat.
- Tablettedrasjeringen består av delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol, gult jernoksid (E172), talkum, titandioksid (E 171) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Imatinib Teva B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter er mørke gule til brunoransje runde filmdrasjerte tabletter med delestrek på én side. Tabletten er merket med «IT» og «1» på hver side av delestreken. Tablettene har en diameter på ca. 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger på 60 eller 120 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger på 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Teva UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsjekkia

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow

Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvija
Tel: +371 673 23 666

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter imatinib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Imatinib Teva B.V. er og hva det brukes mot

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

Imatinib Teva brukes til behandling av:

- **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.

Hos voksne pasienter skal Imatinib Teva B.V. brukes i de mest avanserte fasene av sykdommen (blastkrise). Hos barn og voksne kan Imatinib Teva B.V. brukes i ulike faser av sykdommen (kronisk fase, akselerert fase og blastkrise).

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne og barn med:

- **Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi er en kreft som rammer hvite blodceller. Hvite blodceller hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Akutt lymfoblastisk leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (som kalles lymfoblaster) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer hvor visse blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer 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 Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

Bruk ikke Imatinib Teva B.V.:

- 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 din før du bruker Imatinib Teva B.V.**

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Imatinib Teva B.V.:

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

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

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

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

Barn og ungdom

Imatinib Teva B.V. er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML. Det er begrenset erfaring hos barn med Ph-positiv ALL og svært begrenset erfaring hos barn med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL.

Enkelte barn og ungdommer som bruker Imatinib Teva B.V. kan vokse saktere enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

Andre legemidler og Imatinib Teva B.V.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som paracetamol) og plantebaserte legemidler (som johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib Teva B.V. når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib Teva B.V., og kan gi flere bivirkninger eller gjøre

Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan ha samme effekt på enkelte andre legemidler.

Fortell det til legen din dersom du bruker legemidler som hindrer blodet i å levere seg.

Graviditet, amming og fertilitet

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib Teva B.V. er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade barnet ditt. Legen din vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib Teva B.V. under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.
- Du skal ikke amme under behandling med Imatinib Teva B.V.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib Teva B.V., anbefales å rådføre seg med legen sin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

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

Hvor mye Imatinib Teva B.V. skal du ta

Bruk hos voksne

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal ta.

- **Hvis du behandles for KML:**
Vanlig startdose er 600 mg som tas som 1 tablett på 400 mg pluss 2 tabletter på 100 mg én gang daglig.
 - **Hvis du behandles for GIST:**
Startdosen er 400 mg som tas som 1 tablett én gang daglig.
- For KML og GIST kan legen din forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du responderer på behandlingen. Hvis din daglige dose er 800 mg (2 tabletter), skal du ta 1 tablett om morgenen og 1 tablett om kvelden.
- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
Startdosen er 600 mg, som tas som 1 tablett på 400 mg pluss 2 tabletter på 100 mg én gang daglig.
 - **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
Startdosen er 400 mg, som tas som 1 tablett én gang daglig.

- **Hvis du behandles for HES/KEL:**

Startdosen er 100 mg, som tas som 1 tablett på 100 mg **én** gang daglig. Legen din kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 1 tablett på 400 mg **én** gang daglig avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

- **Hvis du behandles for DFSP:**

Dosen er 800 mg/dag (2 tabletter), som tas som 1 tablett om morgenen og 1 tablett om kvelden.

Bruk av Imatinib Teva B.V. hos barn og ungdom

Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal gi til barnet ditt. Dosen av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skal brukes

- **Imatinib Teva B.V. skal tas sammen med et måltid.** Dette vil bidra til å beskytte mot mageproblemer når du tar Imatinib Teva B.V.
- **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. 200 ml for hver 400 mg tablett.
- Rør med en skje inntil tablettene er fullstendig oppløst.
- Når tablettene er oppløst, drikk alt i glasset med en gang. Rester av den oppløste tablettene kan være igjen i glasset.

Tabletten kan deles i like doser.

Hvor lenge Imatinib Teva B.V. skal brukes

Fortsett å ta Imatinib Teva B.V. hver dag så lenge legen din sier at du skal.

Dersom du tar for mye av Imatinib Teva B.V.

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

Dersom du har glemt å ta Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) **eller vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Rask vektøkning. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 opptil 1 av 100 personer) **eller sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Brystmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerte problemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lunge problemer).
- Ørhet, svimmelhet eller følelse av å besvime (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme med tap av appetitt, mørkfarget urin, gulfarget hud eller øyne (tegn på lever problemer).
- 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 hud problemer).
- Kraftige smerter i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinmengde, tørste (tegn på nyre problemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarm problemer).
- Kraftig 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, tretthet, kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene eller synsforstyrrelser, blødning i øynene.
- Smerter i hoftene eller vanskeligheter med å gå.
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskel problemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, svimmelhet eller følelse av å besvime på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Kombinasjon av omfattende alvorlig utslett, sykdomsfølelse, feber, høye nivåer av enkelte hvite blodceller eller gul hud eller øyne (tegn på gulsott) med kortpustethet, brystmerter/ubehag, kraftig redusert urinproduksjon og følelse av tørst 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 legen din 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 smerter i ledd, muskler eller skjelett mens du behandles med Imatinib Teva B.V. eller etter at behandlingen med Imatinib Teva B.V. er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt ankene eller øynene.
- Vektøkning.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Anoreksi, vekttap eller smaksforstyrrelser.
- Svimmelhet eller svakhet.
- Søvnvansker.
- Øyekatarr med kløe, rødhet og hevelse, økt tåreproduksjon eller uklart syn.
- Neseblødning.
- Smerter 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.
- Munntørrehet, tørr hud eller tørre øyne.
- Redusert eller økt følsomhet i huden.
- Hetetokter, frysninger eller nattesvette.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Veksthemming hos barn og ungdom.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Teva B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

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 Teva B.V.

- Virkestoffet er imatinib (som mesilat).

- Hver filmdrasjerte tablett av Imatinib Teva B.V. inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).
- Andre innholdsstoffer er vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, krysspovidon og magnesiumstearat.
- Tablettedrasjeringen består av delvis hydrolysert polyvinylalkohol, makrogol, gult jernoksid (E172), talkum, titandioksid (E 171) og rødt jernoksid (E172).

Hvordan Imatinib Teva B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter er mørke gule til brunoransje runde filmdrasjerte tabletter med delestrek på én side. Tabletten er merket med «IT» og «4» på hver side av delestreken. Tablettene er ca. 20 mm lange og 10 mm brede.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter i blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdrasjerte tabletter er tilgjengelige i pakninger på 30x1 eller 90x1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Teva UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsjekkia

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,

2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler imatinib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Imatinib Teva B.V. er og hva det brukes mot

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

Imatinib Teava brukes til behandling av:

- **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.

Hos voksne pasienter skal Imatinib Teva B.V. brukes i de mest avanserte fasene av sykdommen (blastkrise). Hos barn og voksne kan Imatinib Teva B.V. brukes i ulike faser av sykdommen (kronisk fase, akselerert fase og blastkrise).

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne og barn med:

- **Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi er en kreft som rammer hvite blodceller. Hvite blodceller hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Akutt lymfoblastisk leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (som kalles lymfoblaster) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Hypereosinofil syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer hvor visse blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer 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 Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

Bruk ikke Imatinib Teva B.V.:

- 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 din før du bruker Imatinib Teva B.V.**

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Imatinib Teva B.V.:

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

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

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

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

Barn og ungdom

Imatinib Teva B.V. er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML. Det er begrenset erfaring hos barn med Ph-positiv ALL og svært begrenset erfaring hos barn med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL.

Enkelte barn og ungdommer som bruker Imatinib Teva B.V. kan vokse saktere enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

Andre legemidler og Imatinib Teva B.V.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som paracetamol) og plantebaserte legemidler (som johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib Teva B.V. når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib Teva B.V., og kan gi flere bivirkninger eller gjøre

Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan ha samme effekt på enkelte andre legemidler.

Fortell det til legen din dersom du bruker legemidler som hindrer blodet i å levre seg.

Graviditet, amming og fertilitet

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib Teva B.V. er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade barnet ditt. Legen din vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib Teva B.V. under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.
- Du skal ikke amme under behandling med Imatinib Teva B.V.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib Teva B.V., anbefales å rådføre seg med legen sin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

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

Hvor mye Imatinib Teva B.V. skal du ta

Bruk hos voksne

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler Imatinib Teva B.V. du skal ta.

- **Hvis du behandles for KML:**
Vanlig startdose er 600 mg som tas som 6 kapsler én gang daglig.

- **Hvis du behandles for GIST:**
Startdosen er 400 mg som tas som 4 kapsler én gang daglig.

For KML og GIST kan legen din forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du responderer på behandlingen. Hvis din daglige dose er 800 mg (8 kapsler), skal du ta 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden.

- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
Startdosen er 600 mg, som tas som 6 kapsler én gang daglig.

- **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
Startdosen er 400 mg, som tas som 4 kapsler én gang daglig.

- **Hvis du behandles for HES/KEL:**

Startdosen er 100 mg, som tas som 1 kapsel **én** gang daglig. Legen din kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 4 kapsler **én** gang daglig avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

- **Hvis du behandles for DFSP:**

Dosen er 800 mg/dag (8 kapsler), som tas som 4 kapsler om morgenen og 4 kapsler om kvelden.

Bruk av Imatinib Teva B.V. hos barn og ungdom

Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal gi til barnet ditt. Dosen av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skal brukes

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

Hvor lenge Imatinib Teva B.V. skal brukes

Fortsett å ta Imatinib Teva B.V. hver dag så lenge legen din sier at du skal.

Dersom du tar for mye av Imatinib Teva B.V.

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

Dersom du har glemt å ta Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) **eller vanlige** (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

- Rask vektøkning. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 opptil 1 av 100 personer) **eller sjeldne** (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer):

- Brystmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lungeproblemer).
- Ørhet, svimmelhet eller følelse av å besvime (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme med tap av appetitt, mørkfarget urin, gulfarget hud eller øyne (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).
- Kraftige smerter i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinmengde, tørste (tegn på nyreproblemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Kraftig 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, tretthet, kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene eller synsforstyrrelser, blødning i øynene.
- Smerter i hoftene eller vanskeligheter med å gå.
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskelproblemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, svimmelhet eller følelse av å besvime på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Kombinasjon av omfattende alvorlig utslett, sykdomsfølelse, feber, høye nivåer av enkelte hvite blodceller eller gul hud eller øyne (tegn på gulsott) med kortpustethet, brystmerter/ubehag, kraftig redusert urinproduksjon og følelse av tørst 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 legen din med en gang.**

Andre bivirkninger kan være:

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

- Hodepine eller kronisk tretthet (fatigue).
- Kvalme, brekninger, diaré eller fordøyelsesvansker.
- Utslett.
- Muskelkramper eller smerter i ledd, muskler eller skjelett mens du behandles med Imatinib Teva B.V. eller etter at behandlingen med Imatinib Teva B.V. er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt anklene eller øynene.
- Vektøkning.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer):

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

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Veksthemming hos barn og ungdom.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Teva B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imatinib Teva B.V.

- Virkestoffet er imatinib (som mesilat).
- Hver Imatinib Teva B.V. harde kapsel, inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).

- Andre innholdsstoffer er mannitol, krysspovidon, magnesiumstearat og kolloidal vannfri silika. Kapselskallet består av gelatin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172). Trykkfargen består av skjellakk, svart jernoksid (E172) og propylenglykol.

Hvordan Imatinib Teva B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler er ugjennomsiktige oransje kapsler merket 7629 i svart på kapselkroppen og merket TEVA i svart på kapselhetten. Innholdet i kapslene er hvitt til lys gult granulert pulver. Kapslene er ca. 19 mm lange og 7 mm brede.

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler er tilgjengelige i pakninger på 60 eller 120 harde kapsler i blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 100 mg harde kapsler er tilgjengelig i pakninger på 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 harde kapsler i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Teva UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsjekkia

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Slovenská republika

ratiopharm Oy, Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler imatinib

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

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

1. Hva Imatinib Teva B.V. er og hva det brukes mot

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

Imatinib Teva brukes til behandling av:

- **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.

Hos voksne pasienter skal Imatinib Teva B.V. brukes i de mest avanserte fasene av sykdommen (blastkrise). Hos barn og voksne kan Imatinib Teva B.V. brukes i ulike faser av sykdommen (kronisk fase, akselerert fase og blastkrise).

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne og barn med:

- **Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph-positiv ALL).** Leukemi er en kreft som rammer hvite blodceller. Hvite blodceller hjelper vanligvis kroppen med å bekjempe infeksjoner. Akutt lymfoblastisk leukemi er en form for leukemi hvor visse unormale hvite blodceller (som kalles lymfoblaster) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

Imatinib Teva B.V. brukes også til behandling av voksne med:

- **Myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD).** Dette er en gruppe blodsykdommer hvor visse blodceller begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene hos en bestemt undergruppe av disse sykdommene.
- **Hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL).** Dette er blodsykdommer hvor visse blodceller (som kalles eosinofile) begynner å vokse uten kontroll. Imatinib Teva B.V. hindrer 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 Teva B.V. hindrer veksten av disse cellene.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

Bruk ikke Imatinib Teva B.V.:

- 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 din før du bruker Imatinib Teva B.V.**

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du bruker Imatinib Teva B.V.:

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

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

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

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

Barn og ungdom

Imatinib Teva B.V. er også en behandling for barn og ungdom med KML. Det er ingen erfaring hos barn under 2 år med KML. Det er begrenset erfaring hos barn med Ph-positiv ALL og svært begrenset erfaring hos barn med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/KEL.

Enkelte barn og ungdommer som bruker Imatinib Teva B.V. kan vokse saktere enn normalt. Legen vil overvåke veksten jevnlig ved legebesøk.

Andre legemidler og Imatinib Teva B.V.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler (som paracetamol), og plantebaserte legemidler (som johannesurt). Visse legemidler kan påvirke effekten av Imatinib Teva B.V. når de tas samtidig. De kan forsterke eller redusere effekten av Imatinib Teva B.V., og kan gi flere bivirkninger eller gjøre

Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan ha samme effekt på enkelte andre legemidler.

Fortell det til legen din dersom du bruker legemidler som hindrer blodet i å levre seg.

Graviditet, amming og fertilitet

- Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- Imatinib Teva B.V. er ikke anbefalt under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, da det kan skade barnet ditt. Legen din vil diskutere mulig risiko ved bruk av Imatinib Teva B.V. under graviditet med deg.
- Kvinner som kan bli gravide, anbefales å bruke sikker prevensjon under behandlingen.
- Du skal ikke amme under behandling med Imatinib Teva B.V.
- Pasienter som er bekymret for sin fertilitet mens de bruker Imatinib Teva B.V., anbefales å rådføre seg med legen sin.

Kjøring og bruk av maskiner

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

3. Hvordan du bruker Imatinib Teva B.V.

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

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

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

Hvor mye Imatinib Teva B.V. skal du ta

Bruk hos voksne

Legen din vil fortelle deg nøyaktig hvor mange kapsler Imatinib Teva B.V. du skal ta.

- **Hvis du behandles for KML:**
Vanlig startdose er 600 mg som tas som 1 kapsel på 400 mg pluss 2 kapsler på 100 mg én gang daglig.
 - **Hvis du behandles for GIST:**
Startdosen er 400 mg som tas som 1 kapsel én gang daglig.
- For KML og GIST kan legen din forskrive en høyere eller lavere dose avhengig av hvordan du responderer på behandlingen. Hvis din daglige dose er 800 mg (2 kapsler), skal du ta 1 kapsel om morgenen og 1 kapsel om kvelden.
- **Hvis du behandles for Ph-positiv ALL:**
Startdosen er 600 mg, som tas som 1 kapsel på 400 mg pluss 2 kapsler på 100 mg én gang daglig.
 - **Hvis du behandles for MDS/MPD:**
Startdosen er 400 mg, som tas som 1 kapsel én gang daglig.

- **Hvis du behandles for HES/KEL:**

Startdosen er 100 mg, som tas som 1 kapsel **én** gang daglig. Legen din kan bestemme å øke dosen til 400 mg, som tas som 1 kapsel på 400 mg **én** gang daglig avhengig av hvordan du responderer på behandlingen.

- **Hvis du behandles for DFSP:**

Dosen 800 mg/dag (2 kapsler), som tas som 1 kapsler om morgenen og 1 kapsler om kvelden.

Bruk av Imatinib Teva B.V. hos barn og ungdom

Legen vil fortelle deg hvor mange tabletter Imatinib Teva B.V. du skal gi til barnet ditt. Dosen av Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skal brukes

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

Hvor lenge Imatinib Teva B.V. skal brukes

Fortsett å ta Imatinib Teva B.V. hver dag så lenge legen din sier at du skal.

Dersom du tar for mye av Imatinib Teva B.V.

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

Dersom du har glemt å ta Imatinib Teva B.V.

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) **eller vanlige** (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Rask vektøkning. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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):

- Brystmerter, uregelmessig hjerterytme (tegn på hjerteproblemer).
- Hoste, pusteproblemer eller smertefull pusting (tegn på lungeproblemer).
- Ørhet, svimmelhet eller følelse av å besvime (tegn på lavt blodtrykk).
- Kvalme med tap av appetitt, mørkfarget urin, gulfarget hud eller øyne (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).
- Kraftige smerter i buken, blod i oppkast, avføring eller urin, svart avføring (tegn på gastrointestinale problemer).
- Kraftig redusert urinmengde, tørste (tegn på nyreproblemer).
- Kvalme med diaré og brekninger, buksmerter eller feber (tegn på tarmproblemer).
- Kraftig 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, tretthet, kortpustethet og mørk urin (tegn på lavt antall røde blodceller).
- Smerter i øynene eller synsforstyrrelser, blødning i øynene.
- Smerter i hoftene eller vanskeligheter med å gå.
- Numne eller kalde tær og fingre (tegn på Raynauds syndrom).
- Plutselig hevelse og rødhet i huden (tegn på hudinfeksjon kalt cellulitt).
- Hørselsproblemer.
- Muskelsvakhet og muskelkramper med unormal hjerterytme (tegn på endringer i mengden kalium i blodet ditt).
- Blåmerker.
- Magesmerter med kvalme.
- Muskelkramper med feber, rødbrun urin, smerte eller svakhet i muskler (tegn på muskelproblemer).
- Smerter i bekkenet, noen ganger fulgt av kvalme og oppkast, uventet blødning fra vagina, svimmelhet eller følelse av å besvime på grunn av lavt blodtrykk (tegn på problemer med eggstokker eller livmor).
- Kvalme, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, blakket urin, tretthet og/eller ubehag i ledd forbundet med unormale resultater fra laboratorietester (f.eks. høyt nivå av kalium, urinsyre og kalsium og lavt nivå av fosfat i blodet).

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Kombinasjon av omfattende alvorlig utslett, sykdomsfølelse, feber, høye nivåer av enkelte hvite blodceller eller gul hud eller øyne (tegn på gulsott) med kortpustethet, brystmerter/ubehag, kraftig redusert urinproduksjon og følelse av tørst 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 legen din 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 Teva B.V. eller etter at behandlingen med Imatinib Teva B.V. er avsluttet.
- Hevelse f.eks. rundt ankene eller øynene.
- Vektøkning.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

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

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Ikke kjent (kan forekomme hos et ukjent antall personer):

- Rødhet og/eller hevelse i håndflatene eller på undersiden av føttene. Kriblende følelse eller brennende smerte kan også forekomme.
- Veksthemming hos barn og ungdom.

Fortell legen din hvis noen av disse bivirkningene blir betydelige.

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Imatinib Teva B.V.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ved høyst 30 °C.

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Imatinib Teva B.V.

- Virkestoffet er imatinib (som mesilat).
- Hver Imatinib Teva B.V. harde kapsel, inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

- Andre innholdsstoffer er mannitol, krysspovidon, magnesiumstearat og kolloidal vannfri silika. Kapselskallet består av gelatin, titandioksid (E171), gult jernoksid (E172) og rødt jernoksid (E172). Trykkfargen består av skjellakk, svart jernoksid (E172) og propylenglykol.

Hvordan Imatinib Teva B.V. ser ut og innholdet i pakningen

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler er ugjennomsiktige oransje kapsler merket 7630 i svart på kapselkroppen og merket TEVA i svart på kapselhetten. Innholdet i kapslene er hvitt til lys gult granulert pulver. Kapslene er ca. 23 mm lange og 9 mm brede.

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler er tilgjengelige i pakninger på 30 eller 90 harde kapsler i blisterpakninger.

Imatinib Teva B.V. 400 mg harde kapsler er tilgjengelig i pakninger på 30x1 eller 90x1 harde kapsler i perforerte endose blisterpakninger.

Ikke alle pakninger vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Tilvirker

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Ungarn

Teva UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Storbritannia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komarov
Tsjekkia

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Tyskland

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Polen

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Slovenská republika

ratiopharm Oy, Finland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

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