

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Imatinib Koanaa 80 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller imatinibmesylat motsvarande 80 mg imatinib.

Hjälpämnen med känd effekt

En ml lösning innehåller 0,2 mg natriumbensoat (E211) och 100 mg flytande maltitol (E965).

För fullständig lista över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klargul till brungul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib Koanaa är indicerat för behandling av

- vuxna och barn med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom- (bcr-abl)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- vuxna och barn med (Ph+)-KML i kronisk fas efter terapisvikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris.
- vuxna och barn med nyligen diagnostiserad Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) tillsammans med kemoterapi.
- vuxna patienter med recidiverande eller refraktär Ph+ ALL som monoterapi.
- vuxna patienter med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD) förenat med rearrangemang av platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)-genen.
- vuxna patienter med avancerat hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL) med FIP1L1-PDGFR α -rearrangemang.

Effekten av Imatinib Koanaa på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib Koanaa är indicerat för

- behandling av vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resecerbara och/eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST).
- adjuvant behandling av vuxna patienter som löper en signifikant risk för recidiv efter resektion av Kit (CD117)-positiv GIST. Patienter som löper låg eller mycket låg risk för återfall ska inte få adjuvant behandling.
- behandling av vuxna patienter med icke-resecerbara dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) och vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera.

Hos vuxna och barn baseras effekten av Imatinib Koanaa på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML, på hematologiskt och cytogenetiskt respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL och på objektiv tumörrespons hos vuxna patienter vid icke-resecerbara och/eller metastaserande GIST och DFSP och

på återfallsfri överlevnad vid adjuvant GIST. Erfarenheten av Imatinib Koanaa hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsat (se avsnitt 5.1). Förutom vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas finns det inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

Dosering vid KML hos vuxna

Den rekommenderade dosen imatinib är 400 mg dagligen för vuxna patienter med KML i kronisk fas. KML i kronisk fas definieras när alla av följande kriterier uppfyllts: blaster < 15 % i blod och benmärg, basofiler i perifert blod < 20 %, trombocyter > $100 \times 10^9/l$.

Den rekommenderade dosen imatinib är 600 mg dagligen för vuxna patienter i accelererad fas. Accelererad fas definieras när något av följande kriterier är uppfyllda: blaster ≥ 15 % men < 30 % i blod eller benmärg, blaster plus promyelocyter ≥ 30 % i blod eller benmärg (förutsatt < 30 % blaster), basofiler i perifert blod ≥ 20 %, trombocyter < $100 \times 10^9/l$ utan samband med behandlingen.

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

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

Dosökning från 400 mg till 600 mg eller 800 mg till patienter med sjukdom i kronisk fas eller från 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i accelererad fas eller blastkris kan övervägas i följande fall, såvida inte allvarlig biverkan, svår icke-leukemirelaterad neutropeni eller trombocytopeni föreligger: Sjukdomsprogress (när som helst under förloppet), uteblivet tillfredsställande hematologiskt svar efter minst 3 månaders behandling, uteblivet cytogenetiskt svar efter 12 månaders behandling eller förlust av tidigare erhållet hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienterna ska följas noga efter dosupptrappning med tanke på en ökad risk för biverkningar vid högre doser.

Dosering vid KML hos barn

Barndoseringen ska baseras på kroppsytan (mg/m^2). Dosen $340 mg/m^2$ dagligen rekommenderas till barn med KML i kronisk fas respektive KML i avancerad fas (får ej överstiga totaldosen 800 mg). Behandlingen kan ges som en daglig engångsdos eller alternativt kan den dagliga dosen ges vid två tillfällen - en på morgonen och en på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatriiska patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn under 2 års ålder.

Dosökningar från $340 mg/m^2$ dagligen till $570 mg/m^2$ dagligen (får ej överskrida totaldosen 800 mg) kan övervägas hos barn i frånvaro av svåra biverkningar och svår non-leukemi-relaterad neutropeni eller trombocytopeni vid följande omständigheter: sjukdomsprogression (när som helst); misslyckande att erhålla ett tillfredsställande hematologiskt svar efter minst 3 månaders behandling, misslyckande att erhålla ett cytogenetiskt svar efter 12 månaders behandling; eller relaps efter tidigare uppnått hematologiskt och/eller cytogenetiskt svar. Patienter bör monitoreras noggrant efter dosökning med tanke på risken för ökad incidens av biverkningar vid högre doser.

Dosering vid Ph+ ALL hos vuxna patienter

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

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

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

Dosering vid Ph+ ALL hos barn

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

Dosering vid MDS/MPD

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

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

Dosering vid HES/CEL

Den rekommenderade dosen imatinib är 100 mg dagligen för vuxna patienter med HES/CEL.

Dosökning från 100 mg till 400 mg kan övervägas för dessa patienter i frånvaro av läkemedelsbiverkningar om behandlingssvaret bedöms vara otillräckligt.

Behandling bör fortsätta så länge patienten har fortsatt nytta.

Dosering vid GIST

Den rekommenderade dosen imatinib är 400 mg dagligen för vuxna patienter med icke-resecerbar och/eller metastaserande, malign GIST.

Det finns begränsade data på effekten av dosökning från 400 mg till 600 mg eller 800 mg hos patienter som progredierar vid den lägre dosen (se avsnitt 5.1).

Behandlingstid: I kliniska studier med GIST-patienter fortsatte behandlingen med imatinib till sjukdomsprogress. Vid tiden för analys var behandlingstiden i median 7 månader (7 dagar till 13 månader). Effekten av att stoppa behandlingen efter att ha uppnått ett svar har inte undersökts.

Rekommenderad dos imatinib är 400 mg dagligen för adjuvant behandling av vuxna patienter efter resektion av GIST. Optimal behandlingstid är ännu inte fastställd. Behandlingstid i den kliniska studie som denna indikation stödjer sig på var 36 månader (se avsnitt 5.1).

Dosering vid DFSP

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

Dosjustering för biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

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

Om höjning i bilirubin > 3 gånger det institutionella övre normala gränsvärdet (IULN) eller i levertransaminaser > 5 gånger IULN inträffar, ska man sätta ut imatinib tills bilirubinnivåerna återgått till < 1,5 gånger IULN och transaminasnivåerna till < 2,5 gånger IULN. Behandling med imatinib kan därefter fortsätta med en reducerad daglig dos. Hos vuxna ska dosen reduceras från 400 mg till 300 mg eller från 600 mg till 400 mg, eller från 800 mg till 600 mg. Hos barn ska dosen reduceras från 340 mg/m²/dag till 260 mg/m²/dag.

Hematologiska biverkningar

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

Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni:

HES/CEL (startdos 100 mg)	ANC-värde < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib -dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan).
KML i kronisk fas, MDS/MPD och GIST (startdos 400 mg) HES/CEL (vid dosen 400 mg)	ANC-värde < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib -dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10⁹/l och/eller trombocyter < 50 x 10⁹/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m ²)	ANC-värde < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib -dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10⁹/l och/eller trombocyter < 50 x 10⁹/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m².
KML i accelererad fas och blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	aANC < 0,5 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib -dosen till 400 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 300 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib -behandlingen tills dess ANC ≥ 1 x 10⁹/l och

KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m ²)	aANC < 0,5 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib -dosen till 260 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib behandlingen tills dess ANC ≥ 1 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 20 x 10⁹/l, och återuppta sedan behandlingen med 200 mg.
DFSP (vid 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib tills dess ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Återuppta behandling med 600 mg imatinib. 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10⁹/l och/eller trombocyter < 50 x 10⁹/l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 400 mg.
ANC-värde = absolut antal neutrofiler ^a uppstår efter minst 1 månads behandling		

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

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

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

Imatinib Koanaa oral lösning är endast för oral användning.

Se tabellen nedan för information om hur mycket oral lösning som ska dras upp för att administrera förskrivna dos av imatinib 80 mg/ml oral lösning:

Dos (mg)	Total lösning (ml)	Dos (mg)	Total lösning (ml)	Dos (mg)	Total lösning (ml)	Dos (mg)	Total lösning (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

För pediatriiska patienter ska doseringen anpassas till närmast mätbara mängd i ml.

Den föreskrivna dosen ska administreras oralt med en måltid och ett stort glas vatten för att minimera risken för gastrointestinala irritationer. Doser på 400 mg eller 600 mg ska administreras en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg ska ges som 400 mg två gånger om dagen, på morgonen och på kvällen.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Hypotyreos

Kliniska fall av hypotyreos har rapporterats hos patienter som har genomgått tyreoidektomi och som får substitutionsterapi med levotyroxin under behandlingen med imatinib (se avsnitt 4.5). Thyroid- stimulerande hormon (TSH)-nivåerna ska följas upp noggrant hos dessa patienter.

Levertoxicitet

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

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

Vätskeretention

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

Patienter med hjärtsjukdomar

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

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

Myelodysplastisk/myeloproliferativa sjukdomar förenat med rearrangemang av PDGFR-genen skulle kunna förknippas med höga eosinofil-nivåer. Utvärdering av en kardiologspecialist, utförande av ekokardiogram och bestämmande av troponin i serum ska därför övervägas hos patienter med HES/CEL och hos patienter med MDS/MPD i samband med höga eosinofil-nivåer innan imatinib ges. Om någotdera är onormalt, ska uppföljning av en kardiologspecialist och profylaktisk användning av systemiska steroider (1-2 mg/kg) i en eller två veckor tillsammans med imatinib övervägas vid behandlingens början.

Gastrointestinala blödningar

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

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

Tumörlyssyndrom

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

Hepatit B-reakivering

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

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

Fototoxicitet

Exponering för direkt solljus ska undvikas eller minimeras på grund av risken för fototoxicitet i samband med imatinibbehandling. Patienterna ska instrueras att använda skyddande kläder och solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF).

Trombotisk mikroangiopati

BCR-ABL tyrosinkinashämmare (TKI) har associerats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkluderande individuella fallrapporter för imatinib (se avsnitt 4.8). Vid förekomst av laboratorie- eller kliniska fynd associerade med TMA hos en patient som får imatinib ska behandlingen avbrytas och grundlig utvärdering för TMA ska genomföras, inkluderande bestämning av ADAMTS13-aktivitet

och anti-ADAMTS13-antikroppar. Om anti-ADAMTS13-antikropp är förhöjd i samband med att ADAMTS13-aktiviteten är låg ska behandling med imatinib inte återupptas.

Laboratorieundersökningar

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

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfat) ska övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med Imatinib

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

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

Pediatrisk population

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

Hjälpämnen

- Detta läkemedel innehåller maltitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml oral lösning, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
- Detta läkemedel innehåller 0,2 mg natriumbensoat (E211) per ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av imatinib:

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

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av imatinib:

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

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av imatinib

Imatinib ökar genomsnittligt C_{max} och AUC för simvastatin (CYP3A4-substrat) 2 respektive 3,5 gånger, vilket visar att CYP3A4 hämmas av imatinib. Av denna anledning rekommenderas försiktighet när imatinib ges tillsammans med CYP3A4-substrat med snävt terapeutiskt intervall (t ex ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel och cinkonidin). Imatinib kan öka plasmakoncentrationen av andra läkemedel som metaboliseras via 3A4 (t ex triazolobenzodiazepiner, kalciumantagonister av dihydropyridintyp, vissa HMG-CoA-reduktashämmare, dvs. statiner).

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

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

Imatinib inhiberar paracetamols O-glukuronidering *in vitro* med K_i -värde på 58,5 mikromol/l. Denna inhibering har inte observerats *in vivo* vid administrering av imatinib 400 mg och paracetamol 1000 mg. Högre doser av imatinib och paracetamol har inte studerats.

Försiktighet ska därför iaktas när höga doser av imatinib och paracetamol används samtidigt.

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under minst 15 dagar efter avslutad behandling med imatinib.

Graviditet

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

Amning

Det finns begränsad information om imatinibs distribution i human bröstmjölk. Studier på två ammande kvinnor visar att både imatinib och dess aktiva metabolit kan distribueras i human bröstmjölk. Mjolk-plasma-ratio studerad i en enskild patient bestämdes till 0,5 för imatinib och 0,9 för metaboliten, vilket tyder på större distribution av metaboliten i mjölken. Med hänsyn taget till total koncentration av imatinib och metabolit tillsammans och maximalt dygnsintag mjölk hos spädbarn skulle den totala exponeringen förväntas vara låg (~10 % av en terapeutisk dos). Då effekt av exponering i låg dos på ett spädbarn är okänd bör dock kvinnor inte amma under behandling och under minst 15 dagar efter avslutad behandling med imatinib.

Fertilitet

I pre-kliniska studier, var fertilitet hos han- och honråttor ej påverkad, även om effekter på reproduktionsparametrar observerades (se avsnitt 5.3). Humana studier på patienter som fått imatinib och effekten på fertilitet och gametogenes har inte utförts. Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid behandling med imatinib bör rådgöra med läkare.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Behandlingsavbrott på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar i kliniska prövningar på KML observerades hos 2,4 % av nyligen diagnostiserade patienter, 4 % av patienter i sen kronisk fas efter att ha sviktat på interferonbehandling, 4 % av patienter i accelererad fas efter att ha sviktat på interferonbehandling och 5 % av patienter i blastkris efter att ha sviktat på interferonbehandling. Vid GIST avbröts användningen av studieläkemedlet på grund av läkemedelsrelaterade biverkningar hos 4 % av patienterna.

Biverkningarna var likartade vid alla indikationer, med två undantag. Det förekom mer myelosuppression hos KML-patienterna än vid GIST, vilket troligen beror på den underliggande sjukdomen. I studien på patienter med icke-reseracerbar och/eller metastaserande GIST upplevde 7 (5 %) patienter GI-blödningar av Common Toxicity Criteria, CTC-nivå 3/4 (3 patienter), intratumorala blödningar (3 patienter) eller båda (1 patient). Lokaliseringen av GI-tumörerna kan ha varit ursprunget till GI-blödningarna (se avsnitt 4.4). Gastrointestinala och tumorala blödningar kan vara allvarliga och i vissa fall dödliga. De vanligast förekommande (≥ 10 %) läkemedelsrelaterade biverkningarna i båda fallen var lätt illamående, kräkning, diarré, buksmärta, trötthet, myalgi, muskelkramper och hudutslag. Ytliga ödem var vanligt förekommande i alla studier och beskrevs i första hand såsom periorbitala eller underbensödem.

Dessa ödem var dock sällan allvarliga och kunde behandlas med hjälp av diuretika och andra understödjande åtgärder eller genom minskning av imatinib -dosen.

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

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

Biverkningar

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande

frekvensordning. Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni ¹ , sinuit, cellulit, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
<i>Sällsynta:</i>	Svampinfektion
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Hepatit B-reaktivering*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
<i>Sällsynta:</i>	Tumörlyssyndrom
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Tumörblödning/tumörnekros*
Immunsystemet	
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Anafylaktisk chock*
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
<i>Vanliga:</i>	Pancytopeni, febril neutropeni
<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
<i>Sällsynta:</i>	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga:</i>	Anorexi
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfateri, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
<i>Sällsynta:</i>	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
<i>Vanliga:</i>	Insomnia
<i>Mindre vanliga:</i>	Depression, minskad libido, ångest
<i>Sällsynta:</i>	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Huvudvärk ²
<i>Vanliga:</i>	Yrsel, parestesier, smärkstörning, hypestesi
<i>Mindre vanliga:</i>	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
<i>Sällsynta:</i>	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, opticusneurit
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Cerebralt ödem*
Ögon	
<i>Vanliga:</i>	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, maculaödem
<i>Sällsynta:</i>	Katarakt, glaukom, papillödem
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Blödning i glaskroppen*
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga:</i>	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga:</i>	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt ³ , lungödem
<i>Sällsynta:</i>	Arrytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Perikardit*, hjärtsäckstamponad*
Blodkärl⁴	
<i>Vanliga:</i>	Flushing, blödningar
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypertoni, hematom, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Trombos/embolism*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	

<i>Vanliga:</i>	Dyspné, epistaxis, hosta
<i>Mindre vanliga:</i>	Pleurautgjutning ⁵ , faryngolaryngal smärta, faryngit
<i>Sällsynta:</i>	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Akut respiratorisk svikt ¹¹ *, interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga:</i>	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta ⁶
<i>Vanliga:</i>	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
<i>Mindre vanliga:</i>	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning ⁷ , rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
<i>Sällsynta:</i>	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, antrala kärlektasier (GAVE)*
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjda leverenzymvärden
<i>Mindre vanliga:</i>	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
<i>Sällsynta:</i>	Leversvikt ⁸ , levernekros
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga:</i>	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
<i>Vanliga:</i>	Klåda, ansiktsödem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
<i>Mindre vanliga:</i>	Pustulöst utslag, kontusion, ökad svettning, urtikaria, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, hypotrikos, hypopigmentering av huden, exfoliativ dermatit, spruckna naglar, follikulit, petekier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering av huden, bullöst utslag
<i>Sällsynta:</i>	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärlutslag, erytema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, likenoid keratos*, lichen planus*, toxisk epidermal nekrolys*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*, pseudoporfyri*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi ⁹ , ledvärk, skelettsmärta ¹⁰
<i>Vanliga:</i>	Ledsvullnad
<i>Mindre vanliga:</i>	Styvhet i leder och muskler
<i>Sällsynta:</i>	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Avaskulär nekros/höftnekros*, tillväxthämning hos barn*
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga:</i>	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Kronisk njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Mindre vanliga:</i>	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorragi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
<i>Sällsynta:</i>	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga:</i>	Vätskeretention och ödem, trötthet
<i>Vanliga:</i>	Svaghet, pyrexia, anasarka, rysningar, stelhet

<i>Mindre vanliga:</i>	Bröstmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
<i>Mycket vanliga:</i>	Viktökning
<i>Vanliga:</i>	Viktnedgång
<i>Mindre vanliga:</i>	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av
<i>Sällsynta:</i>	Ökning av amylas i blod

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

- 1 Pneumoni rapporterades oftast hos patienter med transformerad KML och hos patienter med GIST.
- 2 Huvudvärk var vanligast hos patienter med GIST.
- 3 Beräknat på patientår var hjärtbiverkningar inklusive kronisk hjärtsvikt vanligare hos patienter med transformerad KML än hos patienter med kronisk KML.
- 4 Flushing var vanligast hos patienter med GIST och blödningar (hematom, hemorragi) var vanligast hos patienter med GIST och med transformerad KML (KML-AP och KML-BC).
- 5 Pleuraugjutning rapporterades oftare för patienter med GIST eller transformerad KML (KML-AP och KML-BC) än för patienter med kronisk KML.
- 6+7 Buksmärta och gastrointestinal blödning sågs oftare hos patienter med GIST.
- 8 Ett antal dödsfall i leversvikt och levernekros har rapporterats.
- 9 Muskel- och skelettsmärta under behandling eller efter avslutad behandling med imatinib har observerats efter marknadsintroduktion.
- 10 Muskel- och skelettsmärta och besläktade biverkningar sågs oftare hos patienter med KML än hos patienter med GIST.
- 11 Fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter med framskriden sjukdom, allvarliga infektioner, kraftig neutropeni och andra allvarliga samtidiga sjukdomar.

Avvikelser i laboratorieundersökningar:

Hematologi

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

I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades anemier av grad 3 och 4 hos 5,4 % respektive 0,7 % av patienterna. Detta kan ha varit relaterat till gastrointestinal eller intra-tumoral blödning hos åtminstone några av dessa patienter. Neutropenier av grad 3 och 4 sågs hos 7,5 % respektive 2,7 % av patienterna och trombocytopeni av grad 3 hos 0,7 % av patienterna. Ingen patient utvecklade trombocytopeni av grad 4. Minskningen i vita

blodkroppar (WBC) och antal neutrofiler uppstod huvudsakligen under de första sex veckorna av behandlingen och med relativt stabila värden därefter.

Biokemi

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

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

Beskrivning av valda biverkningar

Hepatit B-reaktivering

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Erfarenhet av doser högre än rekommenderad terapeutisk dos är begränsad. Enstaka fall av överdos med imatinib har rapporterats spontant och i litteraturen. I händelse av överdos ska patienten observeras och lämplig symptomatisk behandling ges. I allmänhet rapporterades utgången av dessa fall som "förbättring" eller "återställd". Händelser som har rapporterats vid olika dosintervall är följande:

Vuxen population

1200 till 1600 mg (duration varierande mellan 1 till 10 dagar): Illamående, kräkningar, diarré, utslag, hudrodnad, ödem, svullnad, trötthet, muskelkramper, trombocytopeni, pancytopeni, buksmärta, huvudvärk, minskad aptit.

1800 till 3200 mg (upp till 3200 mg dagligen i 6 dagar): Svaghet, myalgi, ökat kreatinfosfokinas, ökat bilirubin, magtarmsmärta.

6400 mg (singeldos): Ett fall rapporterat i litteraturen om en patient som fick illamående, kräkningar, buksmärta, pyrex, ansiktssvullnad, minskat antal neutrofiler, förhöjda transaminaser.

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

Pediatrisk population

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

I händelse av överdos ska patienten observeras och adekvat understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, proteinkinashämmare, BCR-ABL tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01EA01

Verkningsmekanism

Imatinib är en lågmolekylär protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos Bcr-Abl-tyrosinkinas (TK) samt flera TK-receptorer: KIT, stamcellsfaktorreceptorn (SCF) som kodas av c-Kit protoonkogen, discoidin domain receptors (DDR1 och DDR2), kolonistimulerande kofaktorreceptorn (CSF-1R) och trombocyterrelaterad tillväxtfaktorreceptorerna alfa och beta (platelet-derived growth factor receptors alpha and beta, PDGFR-alpha and PDGFR-beta). Imatinib kan också hämma cellulära händelser som är medierade av aktivering av dessa receptorkinaser.

Farmakodynamisk effekt

Imatinib är en protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på Bcr-Abl-tyrosinkinas *in vitro*, på cellulär nivå och *in vivo*. Substansen hämmar proliferation selektivt och inducerar apoptos hos såväl Bcr-Abl-positiva cellinjer som hos färskas leukemiska celler från patienter med Philadelphia-kromosom-positiv KML och akut lymfoblastleukemi (ALL).

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

Imatinib är också en hämmare av receptor-tyrosinkinaserna för trombocyterrelaterad tillväxtfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcellsfaktor (SCF), c-Kit och hämmar PDGF- och SCF-medierade cellhändelser. Imatinib hämmar proliferationen *in vitro* och inducerar apoptos i gastrointestinala stromacellstumörer (GIST), som uttrycker en aktiverande *kit*-mutation.

Uppkommen aktivering av PDGF-receptorn eller Abl protein-tyrosinkinaserna som en konsekvens av fusion med diverse partnerproteiner eller uppkommen produktion av PDGF har satts i samband med patogenesen av MDS/MPD, HES/CEL och DFSP. Imatinib inhiberar signalering och proliferation av celler som drivs av oreglerad PDGFR och Abl kinas-aktivitet.

Kliniska studier vid kronisk myeloisk leukemi

Effekten av imatinib baseras på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret samt på progressionsfri överlevnad. Förutom vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad.

Tre stora, internationella, öppna, icke-kontrollerade fas II-studier har genomförts på patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph⁺)-KML i avancerad, blast- eller accelererad fas eller KML i kronisk fas vid terapisivikt med interferon alfa-terapi (IFN). En stor, internationell, öppen, multicenter, randomiserad fas III-studie har genomförts på patienter med nyligen diagnostiserad (Ph⁺)-KML. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

I samtliga kliniska studier var 38–40 % av patienterna ≥ 60 års ålder och 10–12 % av patienterna var ≥ 70 års ålder.

Kronisk fas, nyligen diagnostiserade: Denna fas III-studie på vuxna patienter jämförde behandlingen med endera enbart imatinib eller en kombination av interferon-alfa (IFN) och cytarabin (Ara-C). Patienter som uppvisade bristande respons på behandlingen (brist på fullständigt hematologiskt svar (FHS) efter 6 månader, ökande antal vita blodkroppar, inget betydande cytogenetiskt svar (BCyS) efter 24 månader), utebliven respons (förlust av FHS eller BCyS) eller allvarlig intolerans för behandlingen tilläts övergå till den alternativa behandlingsarmen. I imatinib

-armen behandlades patienterna med 400 mg dagligen. I IFN-armen behandlades patienterna med en måldos av IFN på 5 MIE/m²/dag subkutant i kombination med subkutant Ara-C 20 mg/m²/dag under 10 dagar/månad.

Totalt 1 106 patienter randomiserades, 553 i vardera armen. Karakteristika vid baslinjen var väl balanserade mellan de båda armarna. Medianåldern var 51 år (18–70 år), varav 21,9 % av patienterna ≥ 60 års ålder. Det fanns 59 % män och 41 % kvinnor; 89,9 % kaukasiska och 4,7 % svarta patienter.

Sju år efter rekrytering av den sista patienten var mediandurationen för förstahandsbehandling 82 respektive 8 månader för imatinib - respektive IFN-armarna. Medianduration för andrahandsbehandling med imatinib var 64 månader. Totalt sett var den genomsnittliga administrerade dygnsdosen 406 ± 76 mg för alla patienter som fick imatinib som förstahandsbehandling. Det primära effektmåttet i denna studie är progressionsfri överlevnad. Progression definierades som någon av följande händelser: progression till accelererad fas eller blastkris, död, brist på FHS eller BCyS eller hos patienter som inte uppnådde FHS, ett ökande antal vita blodkroppar trots tillbörlig behandling. Betydande cytogenetiskt svar, hematologiskt svar, molekylärt svar (evaluerat av minimal kvarvarande sjukdom) tid till accelererad fas eller blastkris och överlevnad är de huvudsakliga sekundära effektmåten. Behandlingssvar redovisas i Tabell 2.

Tabell 2 Svar i studie av nyligen diagnostiserad KML (data vid 84 månader)

	Imatinib	IFN+Ara-C
(Bästa behandlingssvar)	n=553	n=553
Hematologiskt svar		
FHS n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % KI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Cytogenetiskt svar		
Betydande svar n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % KI]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Fullständigt CyS n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Partiellt CyS n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekylärt svar**		
Betydande svar vid 12 månader (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Betydande svar vid 24 månader (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Betydande svar vid 84 månader (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %
* p<0,001, Fischer's exact test ** procenttal för molekylärt svar baseras på tillgängliga prover. Hematologiska svarkriterier (alla svar ska bekräftas efter 4 veckor): WBC < 10 × 10⁹/l, trombocyter < 450 × 10⁹/l, myelocyter+metamyelocyter < 5 % i blod, inga blaster eller promyelocyter i blod, basofiler < 20 %, inget extramedullärt engagemang. Kriterier för cytogenetiskt svar: Fullständigt (0 % Ph+ metafaser), partiellt (1–35 %), litet (36–65 %) eller minimalt (66–95 %). Betydande svar (0–35 %) innefattar både fullständiga och partiella svar. Kriterier för betydande molekylärt svar: minskning med ≥ 3 logaritmer av mängden Bcr-Abl-transkript (mätt med PCR-analys i realtid av kvantitativ omvänd transkriptas) i perifert blod över en standardiserad baseline.		

Frekvenser för fullständigt hematologiskt svar, betydande cytogenetiskt svar och fullständigt cytogenetiskt svar vid förstahandsbehandling uppskattades med Kaplan-Meier-analys där patienter som inte svarade på behandling uteslöts vid datum för sista undersökningen. Uppskattade kumulativa frekvenser enligt Kaplan-Meier för förstahandsbehandling med imatinib förbättrades från 12 månaders behandling till 84 månaders behandling enligt följande: FHS från 96,4 % till 98,4 % respektive FCyS från 69,5 % till 87,2 %.

Efter 7 års uppföljning sågs 93 (16,8 %) progressionshändelser i imatinib -armen, av vilka progression till accelererad fas/blastkris sågs i 37 fall (6,7 %), uteblivet betydande CyS i 31 fall (5,6 %), uteblivet FHS eller ökning av antalet vita blodkroppar i 15 fall (2,7 %) och död som inte var KML-relaterad i 10 fall (1,8 %). I IFN-AraC-armen sågs 165 (29,8 %) händelser, av vilka 130 uppträdde under förstahandsbehandling med IFN+Ara-C.

Den uppskattade andelen patienter som är fria från progression till accelererad fas eller blastkris efter 84 månader var signifikant högre i imatinib -armen jämfört med i IFN-armen (92,5 % mot 85,1 %), ($p<0,001$). Progressionsfrekvensen/år till accelererad fas eller blastkris minskade med behandlingstidens längd och var mindre än 1 % årligen under det fjärde och femte året. Den uppskattade andelen progressionsfri överlevnad vid 84 månader var 81,2 % i imatinib -armen och 60,6 % i kontrollarmen ($p<0,001$). Progressionsfrekvensen per år för någon typ med imatinib minskade också över tiden.

Totalt avled 71 (12,8 %) respektive 85 (15,4 %) patienter i imatinib - respektive IFN+Ara-C-grupperna. Vid 84 månader var total uppskattad överlevnad 86,4 % (83, 90) respektive 83,3 % (80, 87) i de randomiserade imatinib - och IFN+Ara-C-grupperna ($p=0,073$, log-rank-test). Detta effektmått, tid till händelse, är i hög grad påverkat av den höga andelen patienter som korsades över från IFN+Ara-C till imatinib. Effekten av imatinib -behandling på överlevnad vid nyligen diagnostiserad KML i kronisk fas har undersökts ytterligare i en retrospektiv analys av ovan rapporterade imatinib -data med primärdata från en annan fas III-studie med IFN+Ara-C ($n=325$) i en identisk behandlingsregim. I denna retrospektiva analys visades imatinib överlägsenhet över IFN+Ara-C med avseende på total överlevnad ($p<0,001$). Inom 42 månader hade 47 (8,5 %) av imatinib -patienterna och 63 (19,4 %) av IFN+Ara-C- patienterna avlidit.

Graden av cytogenetiskt svar och molekyllärt svar hade en tydlig effekt på långtidsresultatet för patienter på imatinib . Medan uppskattningsvis 96 % (93 %) av patienterna med fullständigt CyS (partiellt Cys) vid 12 månader inte hade genomgått progression till accelererad fas/blastkris vid 84 månader var bara 81 % av patienterna utan betydande CyS vid 12 månader fria från progression till avancerad KML vid 84 månader ($p<0,001$ totalt, $p=0,25$ mellan FCyS och PCyS). För patienter med minskning i Bcr-Abl-transkript med minst 3 logaritmer vid 12 månader, uppskattades sannolikheten för fortsatt progressionsfrihet till accelererad fas/blastkris till 99 % vid 84 månader. Liknande resultat sågs vid en riktmärkesanalys efter 18 månader.

I denna studie tilläts dosökningar från 400 mg dagligen till 600 mg dagligen och sedan från 600 mg dagligen till 800 mg dagligen. Efter 42 månaders uppföljning, hade 11 patienter en bekräftad (inom 4 veckor) förlust av sitt cytogenetiska svar. Av dessa 11 patienter upptitrerades 4 patienter till 800 mg dagligen och 2 av dessa återfick sitt cytogenetiska svar (1 partiellt och 1 komplett, den senare uppnådde även ett molekyllärt svar), medan av de 7 patienterna som inte upptitrerades återfick endast en komplett cytogenetisk svar. Procenttalet för vissa biverkningar var högre hos de 40 patienterna som upptitrerades till 800 mg dagligen jämfört med patientpopulationen före dosökningen ($n=551$). De mer frekventa biverkningarna inkluderade gastrointestinala blödningar, konjunktivit och förhöjning av transaminaser eller bilirubin. Andra biverkningar rapporterades med lägre eller lika frekvens.

Kronisk fas, behandlingssvikt med interferonbehandling: 532 vuxna patienter behandlades med en startdos på 400 mg. Patienterna fördelades på tre huvudkategorier: behandlingssvikt hematologiskt (29 %), cytogenetiskt (35 %) och intolerans mot interferon (36 %). Patienterna hade tidigare fått IFN- behandling (medianlängd på behandlingen 14 månader) i doser $\geq 25 \times 10^6$

IE/vecka och var alla i sen kronisk fas med en mediantid från diagnos på 32 månader. Den primära effektvariabeln i studien var andelen patienter med betydande cytogenetiskt svar (fullständigt plus partiellt svar, 0 till 35 % (Ph+)- metafaser i benmärgen).

I denna studie uppvisade 65 % av patienterna ett betydande cytogenetiskt svar som var fullständigt hos 53 % (43 % bekräftade) av patienterna (Tabell 3). Fullständigt hematologiskt svar erhöles hos 95 % av patienterna.

Accelererad fas: 235 vuxna patienter med sjukdom i accelererad fas inkluderades. De första 77 patienterna inledde behandlingen med 400 mg varefter protokollet ändrades för att medge högre dosering och de återstående 158 patienterna började med 600 mg.

Den primära effektvariabeln var andelen patienter med hematologiskt svar, rapporterat antingen som fullständigt hematologiskt svar, inga tecken på leukemi (dvs. frånvaro av blaster i mörk och perifert blod men utan fullständig remission i perifert blod som vid fullständigt svar) eller återgång till kronisk fas av KML. Bekräftat hematologiskt svar erhöles hos 71,5 % av patienterna (Tabell 3). Det är också viktigt att påpeka att 27,7 % av patienterna dessutom uppvisade ett betydande cytogenetiskt svar som var fullständigt hos 20,4 % (16 % bekräftade) av patienterna. För de patienter som behandlades med 600 mg var den nuvarande uppskattade graden av medianöverlevnad utan sjukdomsprogression och överlevnad totalt 22,9 respektive 42,5 månader.

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

Den primära effektvariabeln var graden av hematologiskt svar, rapporterat antingen som fullständigt hematologisk remission, inga tecken till leukemi, eller återgång till KML i kronisk fas enligt samma kriterier som studien avseende accelererad fas. I denna studie uppvisade 31 % av patienterna ett hematologiskt svar (36 % hos tidigare obehandlade patienter och 22 % hos tidigare behandlade patienter). Svartsfrekvensen var också högre hos patienter som behandlades med 600 mg (33 %) än hos patienter som fick 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Den aktuella uppskattningen av medianöverlevnad för tidigare obehandlade och behandlade patienter är 7,7 respektive 4,7 månader.

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

Tabell 3 Behandlingssvar i KML- studier på vuxna

	Studie 0110 37-månaders data Kronisk fas, Misslyckad IFN- behandling ($n=532$)	Studie 0109 40,5-månaders data Accelererad fas ($n=235$)	Studie 0102 38-månaders data Myeloisk blastkris ($n=260$)
% av patienterna (KI ₉₅ %)			

Hematologiskt svar ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Fullständigt hematologiskt svar (FHS)	95 %	42 %	8 %
Inga tecken till leukemi (ITL)	Inte tillämpligt	12 %	5 %
Återgång till kronisk fas (ÅTK)	Inte tillämpligt	17 %	18 %
Betydande cytogenetiskt svar ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Fullständigt (Bekräftat ³) [95 % KI]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20 % (16 %) [11,3–21,0]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiellt	12 %	7 %	8 %

¹**Hematologiska svarkriterier (alla svar ska bekräftas efter ε 4 veckor):**

FHS Studie 0110 [Vita blodkroppar < 10 x 10⁹/l, trombocyter < 450 x 10⁹/l, myelocyter + metamyelocyter < 5 % i blod, inga blaster och promyelocyter i blod, basofiler < 20 %, inget extramedullärt engagemang] och i studier 0102 och 0109 [ANC ε 1,5 x 10⁹/l, trombocyter ε 100 x 10⁹/l, inga blaster i blod, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom]

ITL Samma kriterier som för FHS men ANC ε 1 x 10⁹/l och trombocyter ε 20 x 10⁹/l (enbart 0102 och 0109)

ÅTK < 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever (enbart i 0102 och 0109).

²**Kriterier för cytogenetiskt svar:**

Ett betydande svar innefattar både fullständigt och partiellt svar: Fullständigt [0 % (Ph+)-metafaser], partiellt (1–35 %).

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

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

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

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

Kliniska studier vid Ph+ ALL

Nydiagnostiserade Ph+ ALL: I en kontrollerad studie (ADE10) på induktion av imatinib kontra kemoterapi på 55 nydiagnostiserade patienter som var 55 år och äldre, inducerade imatinib, använt som monoterapi, fullständigt hematologiskt svar i väsentligt högre grad än kemoterapi

(96,3 % kontra 50 %; $p=0,0001$). När räddningsbehandling med imatinib administrerades på patienter som inte svarade på, alternativt svarade dåligt på kemoterapi, ledde detta till att 9 (81,8 %) av 11 patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar. Denna kliniska effekt sammankopplades med högre reduktion av bcr-abl-transkript hos de patienter som behandlats med imatinib än för kemoterapiarmen efter 2 veckors behandling ($p=0,02$). Samtliga patienter fick imatinib och konsolideringskemoterapi (se Tabell 4) efter induktion och nivåerna av bcr-abl-transkript var identiska för de två armarna vid 8 veckor. Som förväntat på grund av studiens utformning, observerades ingen skillnad i remissionsduration eller sjukdomsfri och total överlevnad, trots att patienter med fullständigt molekyllärt svar och fortsatt minimal resterande sjukdom, hade bättre utfall både när det gäller remissionsduration ($p=0,01$) och sjukdomsfri överlevnad ($p=0,02$).

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 4) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekyllärt svar (49 av 102 utvärderbara patienter). Sjukdomsfri överlevnad (SFÖ) och total överlevnad (TÖ) överskred konstant 1 år och var större än historiska kontroller (SFÖ $p<0,001$; TÖ $p<0,0001$) i två studier (AJP01 och AUS01).

Tabell 4 Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib

Studie ADE10	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1-5; CP 200 mg/ m ² i.v., dagar 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekal, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/ m ² oral, dagar 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dagar 7, 14; IDA 8 mg/ m ² i.v. (0.5 tim), dagar 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/ m ² i.v. (1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/ m ² i.v., dagar 22-25, 29-32
Konsoliderings- Behandling I, III, V	MTX 500 mg/ m ² i.v. (24 tim), dagar 1, 15; 6-MP 25 mg/ m ² oral, dagar 1-20
Konsoliderings Behandling II, IV	Ara-C 75 mg/ m ² i.v. (1 tim), dagar 1-5; VM26 60 mg/ m ² i.v. (1 tim), dagar 1-5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (de novo Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/ m ² i.v., dagar 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dos i.v., dagar 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/ m ² i.v., dagar 1, 8; Prednison 60 mg/ m ² oral, dagar 1-7, 15-21; IDA 9 mg/ m ² oral, dagar 1-28; MTX 15 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22
Konsolidering (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/ m ² /12 h i.v. (3 tim), dagar 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dagar 3-5; MTX 15 mg intratekal, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/ m ² oral, dagar 1-5; CP 200 mg/ m ² i.v., dagar 3-5;

	MTX 15 mg intratekal, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/ m ² oral, dagar 1-5; VCR 2 mg i.v., dagar 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dagar 6-7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/ m ² i.v. (1 tim), dagar 26, 46; Ara-C 75 mg/ m ² i.v. (1 tim), dagar 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/ m ² oral, dagar 26-46
Konsolideringsbehandling	DEX 10 mg/ m ² oral, dagar 1-5; Vindesin 3 mg/ m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/ m ² i.v. (24 tim), dag 1; Etoposid 250 mg/ m ² i.v. (1 tim) dagar 4-5; Ara-C 2x 2 g/ m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 5
Studie AJP01	
Induktionsbehandling	CP 1,2 g/ m ² i.v. (3 tim), dag 1; Daunorubicin 60 mg/ m ² i.v. (1 tim), dagar 1-3; Vinkristin 1,3 mg/ m ² i.v., dagar 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/ m ² /dag oral
Konsolideringsbehandling	Alternande kemoterapibehandling: högdos kemoterapi med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, och Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 tim), dagar 2-3, i 4 cykler
Underhållsbehandling	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oral, dagar 1-5
Studie AUS01	
Induktionskonsolideringsbehandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dagar 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dagar 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/day on dagar 1-4 and 11-14, alternated with MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 tim, q 12 tim), dagar 2-3 (total of 8 courses)
Underhållsbehandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskuror inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: temposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

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

Tabell 5 Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, IV): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 1500 efter nadir IT Metotrexat (åldersjusterad): dag 1 ENBART Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 8, 15
Konsolideringsblock 2 (3 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 1 ARA-C (3 g/m ² /dos q 12 tim x 4, IV): dagar 2 och 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 4-13 eller tills ANC > 1500 efter nadir
Reinduktionsblock 1 (3 veckor)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 8, och 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m ² /dos q12tim x 4 doser, IV): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 1 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m ² , q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , IM): dag 44
Reinduktionsblock 2 (3 veckor)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 8 och 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m ² /dos q12tim x 4 doser, iv): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , IM): dagar 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 2 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m ² , q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , IM): dag 44

Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 1-4	MTX (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 8-28 Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dagar 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dagar 29-33 MESNA IV dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 34-43
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykel 5	Kraniell bestrålning (Block 5 enbart) 12 Gy i 8 fraktioner för alla patienter som är CNS1 och CNS2 vid diagnos 18 Gy i 10 fraktioner för patienter som är CNS3 vid diagnos VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 11-56 (Avvakta med 6-MP under de 6-10 dagar av kraniell bestrålning som startar på dag 1 av Cykel 5. Starta 6-MP på första dagen efter fullföljd kraniell bestrålning.) Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-56 Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisa en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen multicenter-, fas-II, klinisk studie (studie B2225) utfördes där imatinib testades på olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar sammankopplade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. Denna studie inkluderade 7 patienter med MDS/MPD, som

behandlades med imatinib 400 mg dagligen. Tre patienter uppvisade ett fullständigt hematologiskt svar (FHS) och en patient hade ett partiellt hematologiskt svar (PHS). Vid tiden för originalanalysen utvecklade tre av fyra patienter med klarlagt rearrangemang av PDGFR-genen ett hematologiskt svar (2 FHS och 1 PHS). Åldern på dessa patienter varierade från 20 till 72 år.

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

Ytterligare 24 patienter med MDS/MPD rapporterades i 13 publikationer. 21 patienter behandlades med 400 mg dagligen, medan de 3 andra patienterna erhöll lägre doser. Hos elva patienter upptäcktes rearrangemang av PDGFR-genen, varav 9 av dem nådde FHS och 1 PHS. Åldern på dessa patienter varierade från 2 till 79 år. I en nyligen publicerad artikel med uppdaterad information från 6 av dessa 11 patienter klarlades att alla dessa patienter förblev i cytogenetisk remission (intervall 32-38 månader). Samma publikation rapporterade om data från långtidsuppföljning av 12 MDS/MPD-patienter med rearrangemang av PDGFR-genen (5 patienter från studie B2225). Dessa patienter erhöll imatinib under en median av 47 månader (intervall 24 dagar – 60 månader). Hos 6 av dessa patienter överstiger nu uppföljningen 4 år. Elva patienter uppnådde snabbt FHS, 10 hade fullständig utläkning av cytogenetiska abnormiteter och en minskning eller försvinnande av fusionstranskript bestämt med RT-PCR. Hematologiskt och cytogenetiskt svar har kvarstått i median 49 månader (intervall 19-60) respektive 47 månader (intervall 16-59). Den sammantagna överlevnaden är 65 månader sedan diagnos (intervall 25-234). Imatinib givet till patienter utan den genetiska translokationen resulterar vanligen inte i någon förbättring.

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

Kliniska studier vid HES/CEL

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

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

Kliniska studier vid icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST

En fas-2, öppen, randomiserad, okontrollerad, multinationell studie genomfördes på patienter med icke-resecerbara eller metastaserande, maligna gastrointestinala stromacellstumörer (GIST). I denna studie rekryterades och randomiserades 147 patienter att erhålla endera 400 mg eller 600 mg imatinib en gång dagligen oralt i upp till 36 månader. Dessa patienter varierade i ålder mellan 18 och 83 år och hade en patologisk diagnos av Kit-positiv, malign GIST som var icke-resecerbar och/eller metastaserande. Immunohistokemi utfördes rutinmässigt med Kit-antikropp (A-4502, polyklont kaninantiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) i enlighet med analys med en avidin- biotin-peroxidas-komplexmetod efter antigenåtervinning.

Det primära beviset på effektivitet baserades på objektiva svar. Det krävdes att tumörerna var mätbara vid åtminstone ett sjukdomsställe och svarskaraktiseringen baserades på kriterier från Southwestern Oncology Group (SWOG). Resultaten anges i Tabell 6.

Tabell 6 Bästa tumörsvaren i studie STIB2222 (GIST)

	Alla doser (n=147)
	400 mg (n=73)
	600 mg (n=74)
Bästa svar	n (%)
Fullständigt svar	1(0,7)
Partiellt svar	98(66,7)
Stabil sjukdom	23(15,6)
Progressiv sjukdom	18(12,2)
Inte mätbart	5(3,4)
Okänt	2(1,4)

Det var ingen skillnad i svarsfrekvens mellan de båda dosgrupperna. Ett betydande antal patienter som hade en stabil sjukdom vid tiden för interimsanalysen uppnådde partiellt svar vid längre behandling (medianuppföljning 31 månader). Mediantiden till svar var 13 veckor (95 % KI 12–23). Mediantiden till behandlingssvikt hos de som svarat var 122 veckor (95 % KI 106–147), medan den för patientpopulationen i stort var 84 veckor (95 % KI 71–109). Medianöverlevnaden har inte nåtts. Uppskattad överlevnad efter 36 månaders uppföljning enligt Kaplan-Meier är 68 %.

I två kliniska prövningar (studie B2222 och intergruppstudien S0033) ökades den dagliga dosen av imatinib till 800 mg hos patienter som sviktade på de lägre dagliga doserna på 400 mg eller 600 mg. Den dagliga dosen ökades till 800 mg hos totalt 103 patienter; 6 patienter uppnådde partiellt svar och 21 stabiliserad sjukdom efter dosökning till en generell klinisk nytta på 26 %. Från de säkerhetsdata som finns tillgängliga verkade inte en ökad dos till 800 mg dagligen hos patienter som sviktade på lägre doser på 400 mg eller 600 mg dagligen påverka säkerhetsprofilen för imatinib

Kliniska studier vid adjuvant GIST

imatinib studerades som adjuvant terapi i en multicenter, dubbelblind, långtids, placebokontrollerad fas III studie (Z9001) omfattande 773 patienter. Aldrarna hos dessa patienter

sträckte sig från 18 till 91 år. Patienter som hade en histologisk diagnos av primär GIST uttryckande Kit protein vid immunokemi och en tumörstorlek ≥ 3 cm i maximal dimension, med radikal resektion av primär GIST inom 14-70 dagar före registrering inkluderades. Efter resektion av primär GIST, randomiserades patienter till en av de två armarna: imatinib 400 mg/dag eller motsvarande placebo under ett år.

Studiens primära endpoint var återfallsfri överlevnad (RFS), definierad som tiden från randomiseringsdagen till dagen för återfall eller död oavsett orsak.

Imatinib förlängde signifikant RFS, med 75 % av patienterna återfallsfria vid 38 månader i imatinib - gruppen gentemot 20 månader i placebogruppen (95 % KI, [30 - icke uppskattningsbart]; respective [14 - icke uppskattningsbart]; (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Vid ett år var total RFS signifikant bättre för imatinib (97,7 %) gentemot placebo (82,3 %), ($p < 0,0001$). Risken för återfall reducerades alltså med cirka 89 % jämfört med placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Risken för återfall hos patienter efter kirurgi av deras primära GIST bedömdes retrospektivt baserat på följande prognostiska faktorer: tumörstorlek, mitotiskt index, tumörens plats. Data för mitotiskt index var tillgängliga för 556 av de 713 i intention-to-treat (ITT) populationen. Resultaten av subgruppsanalyser i enlighet med riskklassificeringar enligt United States National Institutes of Health (NIH) och Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)- visas i Tabell 7. Ingen fördel observerades i låg- och mycket lågrisk-grupperna. Ingen fördel beträffande total överlevnad har observerats.

Tabell 7 Översikt av Z9001-studiens RFS analyser enligt NIH och AFIP riskklassificering

Risk-kriterier	Risknivå	% av patienter	Antal händelser/ Antal patienter imatinib vs placebo	Total fara förhållande (95 %KI)*	RFS-tal (%)	
					12 månader imatinib vs placebo	24 månader imatinib vs placebo
NIH	Låg	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermediär	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Hög	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Mycket låg	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Låg	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Måttlig	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Hög	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Hel uppföljningsperiod; NE – Not estimable (Går ej att uppskatta)

En andra multicenter, öppen fas III studie (SSG XVIII/AIO) jämförde 12 månaders behandling mot 36 månaders behandling med imatinib 400 mg/dag hos patienter efter kirurgisk resektion av GIST och en av följande: tumördiameter > 5 cm och mitosantal $> 5/50$ high power fields (HPF); eller tumördiameter > 10 cm och oavsett mitosantal eller oavsett tumörstorlek med mitosantal $> 10/50$ HPF eller tumörer som brustit in i bukhålan. Sammanlagt 397 patienter hade samtyckt och randomiserats till studien (199 patienter i 12-månadersarmen och 198 patienter i 36 månadersarmen), medianåldern var 61 år (intervall 22 till 84 år). Mediantiden för uppföljning var 54 månader (från randomiseringsdatum till sista data) med totalt 83 månader mellan randomisering av första patient till avbrytande.

Studiens primära endpoint var återfallsfri överlevnad (RFS), definierad som tiden från randomiseringsdagen till dagen för återfall eller död oavsett orsak.

Trettiosex (36) månaders behandling med imatinib förlängde signifikant RFS jämfört med 12 månaders behandling med imatinib (hazard ratio (HR) = 0,46 [0,32-0,65], $p < 0,0001$) (Tabell 8, Figur 1).

Dessutom förlängde 36-månaders behandling med imatinib signifikant den totala överlevnaden (OS) jämfört med 12-månaders behandling med imatinib (HR = 0,45 [0,22-0,89], $p = 0,0187$) (Tabell 8, Figur 2).

En förlängd behandlingstid (> 36 månader) kan fördröja uppkomsten av ytterligare återfall, men effekterna av denna observation på den totala överlevnaden är fortfarande okänd.

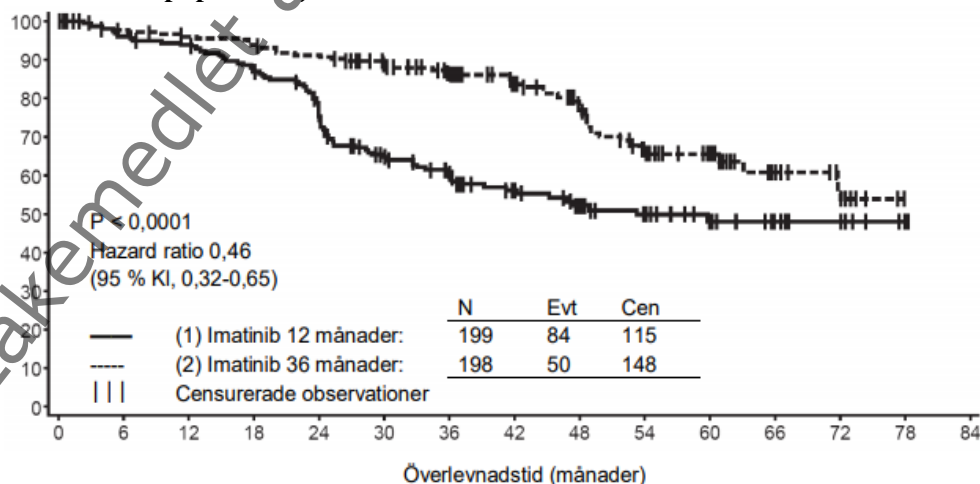
Totala antalet dödsfall var 25 för 12-månader behandlingsarmen och 12 för 36-månader behandlingsarmen.

Behandling med imatinib i 36 månader var överlägsen behandling i 12 månader enligt ITT-analysen, d.v.s. hela studiepopulationen inkluderad. I en planerad subgruppsanalys baserad på mutationstyp, var HR för RFS för 36-månaders behandling av patienter med mutationer i exon 11 0,35 [95 % KI: 0,22, 0,56]. Inga slutsatser kan dras för andra mindre vanliga mutationsundergrupper på grund av det låga antalet observerade händelser.

Tabell 8 12-månaders och 36-månaders behandling med imatinib (SSGXVIII/AIO prövning)

	12-månader behandlingsarmen	36-månader behandlingsarmen
RFS	%(KI)	%(KI)
12 månader	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 månader	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 månader	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 månader	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 månader	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Överlevnad		
36 månader	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 månader	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 månader	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

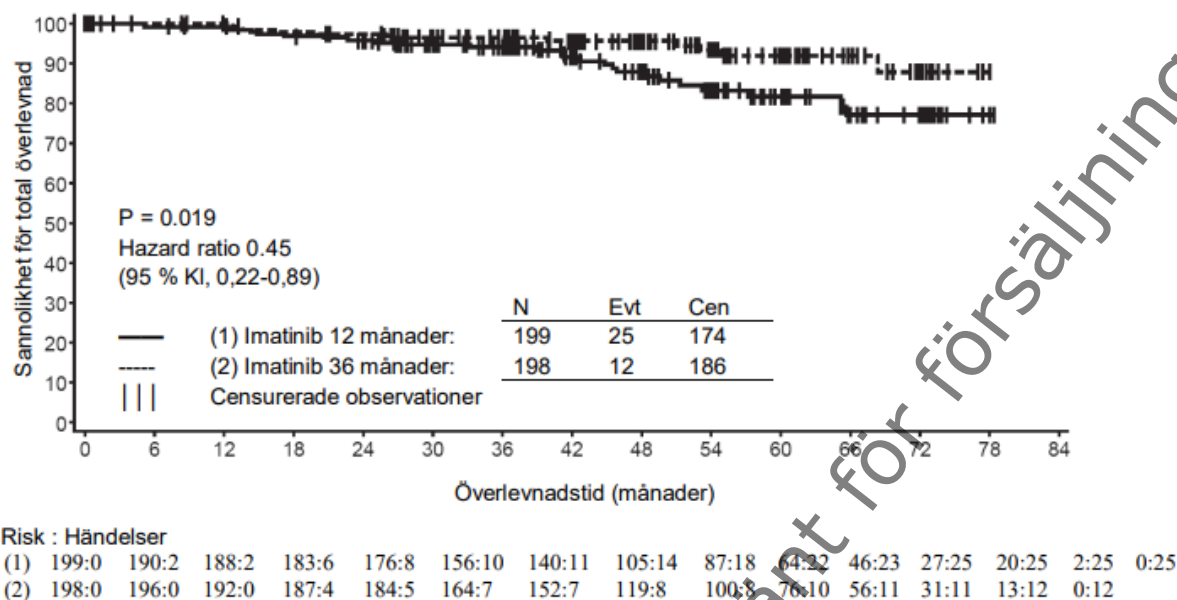
Figur 1 Kaplan-Meier skattning för endpoint primär återfallsfri överlevnad (ITT population)



Risk : Händelser

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

Figur 2 Kaplan-Meier skattning för total överlevnad (ITT population)



Det finns inga kontrollerade studier hos barnpatienter med c-Kit positiv GIST. Sjutton (17) patienter med GIST (med eller utan Kit och PDGFR mutationer) har rapporterats i 7 publikationer. Åldern på dessa patienter sträckte sig från 8 till 18 år och imatinib gavs både i adjuvanta och metastaserande fall i doser från 300 till 800 mg dagligen. Majoriteten av barnpatienter som behandlats för GIST saknade data för att bekräfta c-kit eller PDGFR mutationer vilket kan ha lett till blandade kliniska utfall.

Kliniska studier vid DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper

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

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

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

Eliminering

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

Farmakokinetik i plasma

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

egenskaper ändrades inte vid upprepad dosering och ackumulationen var en faktor 1,5–2,5 vid steady state och dosering en gång dagligen.

Farmakokinetik hos GIST-patienter

Hos patienter med GIST var exponeringen vid steady-state 1,5 gånger högre än den som observerats hos KML-patienter vid samma dos (400 mg dagligen). Baserat på preliminär populationsfarmakokinetik hos GIST-patienter var det tre variabler (albumin, antalet vita blodkroppar och bilirubin), som befanns ha ett statistiskt signifikant samband med farmakokinetiken för imatinib. Minskade värden av albumin orsakade en minskad clearance (CL/f). Större antal vita blodkroppar ledde till en minskning av CL/f. Emellertid, dessa samband är inte tillräckligt uttalade för att kräva en dosjustering. Hos denna patientpopulation kan förekomsten av levermetastaser möjligen leda till leverinsufficiens och minskad metabolism.

Farmakokinetik i populationen

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

Farmakokinetik hos barn

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

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

Organfunktionsnedsättning

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

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

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

Imatinib ansågs inte vara genotoxiskt i bakterier, mammalieceller (Ames test, muslymfom) *in vitro*, och i råttmikronukleus *in vivo*. Positiva genotoxiska effekter avseende klastogenicitet (kromosomavvikelse) erhöles i ett mammaliecellstest *in vitro* (Chinese hamster ovary) i närvaro av metabolisk aktivering. Två intermediärer från tillverkningsprocessen, som också finns i den färdiga produkten, är positiva för mutagenes i Amestestet. En av dessa intermediärer var även positiv i muslymfomtestet.

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

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

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

Inga nya målorgan identifierades i den juvenila utvecklingstoxikologiska studien på rättor (dag 10 till

70 postpartum) med avseende på kända målorgan hos vuxna råttor. I den juvenila toxikologiska studien observerades effekter på tillväxt, försening i vaginal öppning och preputial separation vid ungefär 0,3 till 2 gånger paediatrisk medel exponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m². Dessutom observerades mortalitet hos juvenila djur (kring avvänjningsfasen) vid ungefär 2 gånger paediatrisk medel exponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m².

I den 2-åriga karcinogenicitetsstudien på råttor resulterade administrering av imatinib med 15, 30 och 60 mg/kg/dag i en statistiskt signifikant reduktion av livslängden hos hannar vid 60 mg/kg/dag och honor vid ≥ 30 mg/kg/dag. Histopatologisk undersökning av avlidna djur visade på kardiomyopati (båda könen), kronisk progressiv nefropati (honor) och papillom i preputiala körtlar som huvudsak till död eller orsak till avlivning. Målorgan för neoplastiska förändringar var njurar, urinblåsa, urinrör, preputiala och klitorala körtlar, tunntarm, bisköldkörtlar, binjurekörtlar och icke-glandulär magsäck. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) för de olika målorganen med neoplastiska förändringar bestämdes enligt följande: 30 mg/kg/dag för njurarna, urinblåsa, urinrör, tunntarm, bisköldkörtlar, binjuror och icke-glandulär magsäck.

Papillom/karcinom i preputiala och klitorala körtlar noterades från 30 mg/kg/dag och uppåt, vilket utgör ungefär 0,5 respektive 0,3 gånger den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag och 0,4 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m²/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Njuradenom/karcinom, urinblåse- och urinrörspapillom, tunntarmsadenokarcinom, bisköldkörteladenom, benigna och maligna medullära tumörer i binjuror och papillom/karcinom i icke-glandulär magsäck noterades vid 60 mg/kg/dag, vilket utgör ungefär 1,7 eller 1 gång den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag, och 1,2 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat på AUC) vid 340 mg/m²/dag. Nivån för ingen observerad effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

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

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

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Maltitol, flytande (E965)
Glycerol (E422)
Natriumbensoat (E211)
Acesulfamkalium (E950)
Citronsyramonohydrat
Jordgubbsmak (smakämnen, glyceryltriacetat, vatten, trietylcitrat)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska

3 år

Efter öppnande

30 dagar; förvara flaskan vid högst 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30° C.

Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp, innehåll och utrustning för administrering

Bärnstensgul PET-flaska (polyetentereftalat) med barnskyddande förslutning (TE-EPE på insidan) innehållande 150 ml oral lösning.

En kartong innehåller en flaska och en oral 10 ml-spruta av polypropylen (graderad i steg om 0,25 ml, motsvarande 20 mg imatinib) samt en adapter av lågdensitetspolyeten.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austria

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1568/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

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

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Austria

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

• Riskhanteringsplan

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG OCH FLASKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Koanaa 80 mg / ml
oral lösning imatinib

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

1 ml lösning innehåller 80 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211) och flytande maltitol (E965).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Oral lösning
Flaska om 150 ml och oral spruta för 10 ml med adapter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÅR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP
Använd inte efter 30 dagar efter att flaskan öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Efter öppning: Förvaras vid högst 25 °C

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

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

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austria

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1568/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Imatinib Koanaa 80 mg / ml oral lösning (endast för ytterkartongen)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

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

PC:
SN:
NN

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Imatinib Koanaa 80 mg/ml oral lösning imatinib

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Imatinib Koanaa är och vad det används för

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

Imatinib Koanaa är en behandling för vuxna och barn för:

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

Imatinib Koanaa är också en behandling för vuxna för:

- **Myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD).** Dessa utgör en grupp av blodsjukdomar vid vilka vissa blodceller börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Koanaa hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undergrupp av dessa sjukdomar.
- **Hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL).** Dessa är blodsjukdomar i vilka vissa blodceller (så kallade eosinofiler) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Koanaa hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undergrupp av dessa sjukdomar.
- **Gastrointestinala stromacellstumörer (GIST).** GIST är en cancerform i magen och tarmarna. Den uppstår genom okontrollerad tillväxt i stödjevävnaden för dessa organ.

- **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).** DFSP är en cancer i vävnaden under huden i vilken vissa celler börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Koanaa hämmar tillväxten av dessa celler.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Koanaa

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

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

Ta inte Imatinib Koanaa :

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

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

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

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Imatinib Koanaa :

- om du har eller har haft en lever-, njur- eller hjärtsjukdom.
- om du tar läkemedlet levotyroxin pga. att din sköldkörtel har tagits bort.
- om du någonsin haft eller nu kan ha en hepatit B-infektion. Skälet till detta är att Imatinib Koanaa kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.
- om du får blåmärken, blödningar, feber, blir mycket trött och förvirrad när du tar Imatinib Koanaa , kontakta din läkare. Detta kan vara tecken på en skada på blodkärlen som kallas trombotisk mikroangiopati (TMA).

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

Du kan bli mer känslig för solen medan du tar Imatinib Koanaa . Det är viktigt att täcka utsatta delar av huden och använda solskyddsmedel med hög solskyddsfaktor (SPF). Dessa försiktighetsåtgärder gäller även barn.

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

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

Barn och ungdomar

Imatinib Koanaa är även en behandling för barn med KML. Det finns ingen erfarenhet från barn med KML under 2 år. Det finns begränsad erfarenhet från barn med Ph-positiv ALL och mycket begränsad erfarenhet från barn med MDS/MPD, DFSP, GIST och HES/CEL.

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

Andra läkemedel och Imatinib Koanaa

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

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

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel.
- Imatinib Koanaa rekommenderas inte under graviditet såvida det inte är nödvändigt då det kan skada ditt barn. Din läkare kommer att diskutera möjliga risker med att ta Imatinib Koanaa under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda effektiv preventivmetod under behandlingen och under 15 dagar efter avslutad behandling.
- Amma inte under behandling med Imatinib Koanaa och under 15 dagar efter behandlingen avslutats eftersom det kan vara skadligt för ditt barn.
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib Koanaa rekommenderas att rådgöra med sin läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

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

Imatinib Koanaa innehåller maltitol och natriumbensoat

- Imatinib Koanaa innehåller maltitol. Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.
- Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml oral lösning, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- Detta läkemedel innehåller 0,2 mg natriumbensoat (E211) per ml.

3. Hur du tar Imatinib Koanaa

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

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

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

Hur mycket Imatinib Koanaa ska man ta? Användning för vuxna

Din läkare kommer att berätta exakt hur mycket Imatinib Koanaa lösning du ska ta.

- Om du behandlas för KML:

Den vanliga startdosen är antingen 400 mg eller 600 mg:

- 400 mg ska tas som 5 ml en gång om dagen.
- 600 mg ska tas som 7,5 ml en gång om dagen..

-Om du behandlas för GIST:

är startdosen 400 mg, som tas som 5 ml **en** gång om dagen.

För KML och GIST kan din läkare förskriva en högre eller lägre dos beroende på hur du svarar på behandlingen. Om din dagliga dos är 800 mg (10ml) ska du ta 5ml på morgonen och 5ml på kvällen.

-Om du behandlas för Ph-positiv ALL:

är startdosen 600 mg som tas som 7.5ml **en** gång om dagen.

-Om du behandlas för MDS/MPD:

är startdosen 400 mg som tas som 5ml **en** gång om dagen.

-Om du behandlas för HES/CEL:

är startdosen 100 mg som tas som en 1.25ml **en** gång om dagen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som 5ml **en** gång om dagen, beroende på hur du svarar på behandlingen.

-Om du behandlas för DFSP:

är dosen 800 mg per dygn (10ml) som tas som 5 ml lösning på morgonen och 5ml på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

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

Metod och administreringssätt

Imatinib är avsett för att sväljas.

Ta imatinib i samband med måltid och ett stort glas vatten. Detta hjälper till att skydda dig mot magproblem när du tar Imatinib Koanaa.

Mäta upp dosen med den medföljande sprutan

Förpackningen innehåller en flaska med lösning och en plastspruta för att mäta upp den mängd vätska som läkaren har ordinerat till dig. Siffrorna längs sidan visar hur många milliliter (ml) vätska du har i sprutan.

Motsvarande doser för sprutan

20 mg = 0,25 ml

Mängden imatinib (mg)	Uppmätt volym (ml)	Mängden imatinib (mg)	Uppmätt volym (ml)	Mängden imatinib (mg)	Uppmätt volym (ml)	Mängden imatinib (mg)	Uppmätt volym (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

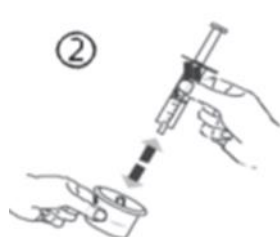
För barn och ungdomar ska doseringen anpassas till närmast mätbara mängd i ml.

Bruksanvisning:

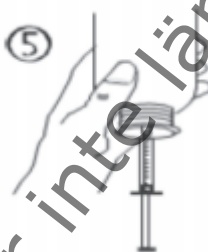
- Öppna flaskan: tryck på locket och vrid det moturs (figur 1)



- Ta av adaptern från sprutan (figur 2). För in adaptern i flaskhalsen (figur 3). Se till att den sitter fast ordentligt.



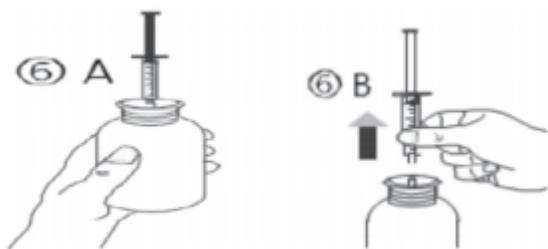
- Ta sprutan och sätt in den i adapters öppning (figur 4). Vänd flaskan upp och ned (figur 5).



- Fyll sprutan med en liten mängd lösning genom att dra ned kolven (figur 5A) och tryck sedan upp den för att få bort eventuella bubblor (figur 5B). Dra ned kolven till graderingsmärket för den mängd i milliliter (ml) som läkaren har ordinerat (figur 5C).



- Vänd upp flaskan igen (figur 6A). Ta ut sprutan ur adaptern (figur 6B).



- Sätt in sprutans ände i munnen och tryck sakta in kolven för att ta medicinen.
- Drink hela innehållet i sprutan.
- Stäng flaskan med plastskruvkorken.
- Tvätta sprutan endast med vatten

Hur länge ska man ta Imatinib Koanaa ?

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

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib Koanaa

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

Om du har glömt att ta Imatinib Koanaa

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

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

4. Eventuella biverkningar

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

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

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

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

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

- Bröstmärta, oregelbunden hjärtrytm (tecken på hjärtproblem).
- Hosta, svårigheter att andas eller smärtsam andning (tecken på lungproblem).
- Känna sig snurrig, yrsel eller svimning (tecken på lågt blodtryck).
- Illamående, med minskad aptit, mörk urin, gulfärgning av hud eller ögon (tecken på leverproblem).
- Hudutslag, rodnad med blåsor på läppar, ögon, hud eller mun, flagning av huden, feber, upphöjda röda eller lila hudområden, klåda, brännande känsla, utslag med små varfyllda blåsor (tecken på hudproblem).

- Svår buksmärt, blod i uppkastning, avföring eller urin, svartfärgad avföring (tecken på magtarmsjukdom).
- Kraftig urinminskning, törst (tecken på njurproblem).
- Illamående, med diarré och kräkningar, buksmärt eller feber (tecken på tarmproblem).
- Svår huvudvärk, svaghet eller förlamning i ben eller ansikte, svårighet att prata, plötslig medvetlöshet (tecken på problem i nervsystemet så som blödning eller svullnad i skä/hjärna).
- Blekhet, trötthet och andfåddhet med mörk urin (tecken på låg nivå av röda blodkroppar).
- Ögonsmärta eller försämrad syn, blödning i ögonen.
- Smärta i höfterna eller svårighet att gå.
- Domnade eller kalla tår och fingrar (tecken på Raynauds syndrom).
- Plötslig svullnad och rodnad i hud (tecken på en hudinfektion som kallas cellulit).
- Nedsatt hörsel.
- Muskelsvaghet och muskelkramper med onormal hjärtrytm (tecken som tyder på förändringar i mängden kalium i ditt blod).
- Tendens att få blåmärken.
- Magsmärt, med illamående.
- Muskelkramper, med feber, röd-brun urin, smärta eller svaghet i dina muskler (tecken på muskelproblem).
- Bäckensmärt ibland med illamående och kräkningar, med oönskad vaginalblödning, yrsel eller svimning på grund av lågt blodtryck (tecken på problem med äggstockar eller livmoder).
- Illamående, andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, grumlig urin, trötthet och/eller ledbesvär associerat med onormala laboratorievärden (t.ex. höga kalium-, urinsyra- och kalciumnivåer, samt låga fosfornivåer i blodet).
- Blodproppar i små blodkärl (trombotisk mikroangiopati).

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

- Kombination av svåra utbredda hudutslag, illamående, feber, höga nivåer av vissa vita blodkroppar eller gul hud eller ögon (tecken på gulsot) med andfåddhet, bröstsmärta/obehag, kraftigt minskad urinproduktion och känsla av törst etc. (tecken på behandlingsrelaterad allergisk reaktion).
- Kronisk njursvikt.
- Återkomst (reaktivering) av hepatit B-infektion när du tidigare haft hepatit B (en leverinfektion).

Meddela omedelbart din läkare om du får något av ovanstående.

Andra biverkningar kan omfatta:

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

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

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

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

- Minskad aptit, viktnedgång eller smakstörningar.
- Yrsel eller svaghet.
- Sömnproblem (insomnia).

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

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

Har rapporterats (förekommer hos okänt antal användare):

- Rodnad och/eller svullnad i handflatorna och på fotsulorna som kan vara åtföljt av en stickande känsla eller brännande smärta.
- Smärtsamma förändringar i huden med eller utan blåsor.
- Långsam tillväxt hos barn och ungdomar.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

Rapportering av biverkningar

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

5 Hur Imatinib Koanaa ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före det utgångsdatum som anges på flaskan och kartongen efter ”Utg.dat” eller ”EXP”.
- Förvara vid högst 30° C. Förvara i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- När flaskan har öppnats ska den förvaras vid högst 25° C. Flaskans innehåll ska kasseras 30 dagar efter öppnande.
- Använd inte en förpackning som är skadad eller visar tecken på att ha öppnats eller hanterats på annat otillbörligt sätt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kasserar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat). En ml oral lösning innehåller 80 mg imatinib (som mesylat).
Övriga ingredienser är maltitol, flytande (E965), glycerol (E422), natriumbensoat (E211), acesulfamkalium (E950), citronsyramonohydrat, jordgubbssmak (smakämnen, glyceryltriacetat, vatten, trietylцитrat), renat vatten (se avsnitt 2 för mer information om maltitol och mängden natrium).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib Koanaa är en klargul till brungul lösning.

Imatinib Koanaa är förpackat i en bärnstensgul plastflaska om 150 ml med en barnskyddande förslutning och innehåller 150 ml oral lösning. En kartong innehåller en flaska och en oral 10 ml spruta med adapter (graderad i steg om 0,25 ml, motsvarande 20 mg imatinib).

Innehavare av godkännande för försäljning

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Austria

Tillverkare

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Austria

För information om detta läkemedel, kontakta den lokala representanten för marknadsföringen
Auktoriseringsinnehavare.

Denna bipacksedel reviderades senast

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning