

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

Mörkt gula till brun-orange runda filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan. Tabletten är märkta med "IT" och "1" på var sida om brytskåran. Diameter för den filmdragerade tabletten är cirka 9 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter

Mörkt gula till brun-orange ovala filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan. Tabletterna är märkta med "IT" och "4" på var sida om brytskåran. Längden på den filmdragerade tabletten är cirka 20 mm och bredden är cirka 10 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib Teva B.V. är indicerat för behandling av

- barn med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom- (bcr-abl)-positiv (Ph⁺) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- barn med (Ph⁺)-KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris.
- vuxna med (Ph⁺)-KML i blastkris.
- vuxna och barn med nyligen diagnosticerad 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 på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib Teva B.V. är indicerat för:

- behandling av vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resekerbara 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-resekerbara 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 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-resekerbara och/eller metastaserande GIST och DFSP och på återfallsfri överlevnad vid adjuvant GIST. Erfarenheten av imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang av PDGFR-genen är mycket begränsat (se avsnitt 5.1). Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

För doser på 400 mg eller högre (se dosrekommendationer nedan) finns en 400 mg filmdragerad tablett.

För doser andra än 400 mg och 800 mg (se dosrekommendationer nedan) finns en 100 mg filmdragerad tablett.

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

För patienter som inte kan svälja de filmdragerade tablettorna, kan tablettorna slamas upp i endera ett glas icke kolsyrat vatten eller äppeljuice. Ett erforderligt antal tabletter placeras i lämplig volym dryck (cirka 50 ml för en 100 mg tablett, och 200 ml för en 400 mg tablett) och rörs om med en sked. Suspensionen skall intas omedelbart efter ett fullständigt sönderfall av tablettorna.

Dosering vid KML hos vuxna

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

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

Dosökning från 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i blastkris kan övervägas 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 skall följas noga efter dosupptrappning med tanke på en ökad risk för biverkningar vid högre doser.

Dosering vid KML hos barn

Barndoseringen skall baseras på kroppsyta (mg/m^2). Dosen $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 - på morgonen och på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn under 2 års ålder.

Dosökningar från $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen till $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dagligen (får ej överskrida totaldosen 800 mg) kan övervägas hos barn i frånvaro av svåra biverkningar och svår icke-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 övervakas 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 Teva B.V. är 600 mg dagligen för vuxna patienter med Ph+ ALL. Hematologer som är experter på hantering av denna sjukdom skall 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. är 400 mg dagligen för vuxna patienter med icke-resekerbar 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 skall 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, skall 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 skall dosen reduceras från 400 mg till 300 mg eller från 600 mg till 400 mg eller från 800 mg till 600 mg. Hos barn skall 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 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan).
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 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m ²)	ANC-värde < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m ² .
KML i blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (margaspirat 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 $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.
KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $10 \times 10^9/l$	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (margaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk imatinib-dosen till 260 mg/m². 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg/m². 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt imatinib-behandlingen tills dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 200 mg/m².
DFSP (vid 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$	1. Sätt ut imatinib tills dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med 600 mg imatinib. 3. Om ANC återgår till < $1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 400 mg.

ANC-värde = absolut antal neutrofiler

^a uppstår efter minst 1 månads behandling

Särskilda grupper

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

Säkerhet och effekt för imatinib för barn med MDS/MPD, DFSP, GIST och HES/CEL yngre än 18 år har inte fastställts i kliniska studier. Tillgänglig publicerad information summeras i sektion 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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

Klassificering av leverfunktionsrubbnings:

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

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

Njurinsufficiens: Patienter med nedsatt njurfunktion eller som går på dialys skall ges lägsta rekommenderade dos om 400 mg/dag som startdos. Emellertid rekommenderas försiktighet hos 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.

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, docetaxel, kinidin) eller warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

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

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 skall följas upp noggrant hos dessa patienter.

Levertoxicitet

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

Fall av 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 skall monitoreras noggrant i de fall då imatinib kombineras med kemoterapibehandlingar som enligt vad man känner till också har samband med leverdysfunktion (se avsnitten 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 skall därför vägas regelbundet. Öväntat snabb viktuppgång skall 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 skall man iakttä försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

Patienter med hjärtsjukdomar

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

Hos patienter med 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 administrering av systemiska steroider, åtgärder för cirkulatorisk support och temporärt uppehåll med imatinib. Eftersom hjärtbiverkningar rapporterats som ovanliga med imatinib, skall en noggrann bedömning av nytta/risikförhållandet för imatinibbehandling övervägas hos HES/CEL-populationen före behandlingens början.

Myelodysplastiska/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 skall 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, skall uppföljning av en kardiologspecialist och profylaktisk användning av systemiska steroider (1-2 mg/kg) i en eller två veckor tillsammans med imatinib övervägas vid behandlingens början.

Gastrointestinala blödningar

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

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

Tumörlyssyndrom

På grund av en eventuell förekomst av tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigering 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 Teva B.V. 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 testas positivt för HBV-infektion under behandlingen. Bärare av HBV som behöver behandling med Imatinib Teva B.V. 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).

Laboratorieundersökningar

Fullständig blodstatus skall 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 fosfatas) skall övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med imatinib.

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

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

Pediatrik population

Det har förekommit fallbeskrivningsrapporter om tillväxthämning hos barn och ungdomar i förpuberteten som har fått imatinib. De långsiktiga effekterna på tillväxten hos barn vid långvarig behandling med imatinib är okänd. Därför rekommenderas en noggrann monitorering av tillväxten hos barn som behandlats med imatinib (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan **öka** plasmakoncentrationen av imatinib:

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

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan **förändras** av imatinib

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

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib (t.ex. vid förlust av blod), skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt 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 skall därför iakttagas 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 skall uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet

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

Amning

Det finns begränsad information om imatinibs distribution i människomjölk. Studier på två ammande kvinnor visar att både imatinib och dess aktiva metabolit kan distribueras i människomjölk. Mjölks-plasma-råttion 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 som tar imatinib inte amma.

Fertilitet

I pre-kliniska studier, var fertilitet hos han- och honråttor ej påverkad (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 skall man uppmana till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

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 biverkning.

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-resekerbar 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 pleuraugjutning, ascites, lungödem och snabb viktuppgång med eller utan ytligt ödem kan sammantaget benämnas "vätskeretention". Dessa biverkningar kan vanligen hanteras genom att tillfälligt hålla inne behandlingen med imatinib och ge diuretika och andra adekvata understödjande åtgärder. I en del fall kan dock dessa biverkningar vara allvarliga eller livshotande och ett flertal patienter med blastkris dog med en komplex klinisk bild av pleuraugjutning, 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande frekvensordning.

Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni ¹ , sinuit, celluliter, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
Sällsynta	Svampinfektion
Ingen känd frekvens:	Hepatit B-reaktivering*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Sällsynta	Tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens:	Tumörblödning/tumörnekros*
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk chock*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
Vanliga	Pancytopeni, febril neutropeni
Mindre vanliga	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
Sällsynta	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi
Mindre vanliga	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfatemi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia
Mindre vanliga	Depression, minskad libido, ångest
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk ²
Vanliga	Yrsel, parestesi, smakstörning, hypestesi
Mindre vanliga	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
Sällsynta	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, optikusneurit
Ingen känd frekvens:	Cerebralt ödem*
Ögon	
Vanliga	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, makulaödem
Sällsynta	Katarakt, glaukom, papillödem
Ingen känd frekvens:	Blödning i glaskroppen*
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt ³ , lungödem
Sällsynta	Arrytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd,

	hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
Ingen känd frekvens:	Perikardit*, hjärtsäckstamponad*
Blodkärl⁴	
Vanliga	Rodnad, blödningar
Mindre vanliga	Hypertoni, hematoma, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen
Ingen känd frekvens:	Trombos/embolism*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, epistaxis, hosta
Mindre vanliga	Pleurautgjutning ⁵ , faryngolaryngeal smärta, faryngit
Sällsynta	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
Ingen känd frekvens:	Akut respiratorisk svikt ¹¹ *, interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta ⁶
Vanliga	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
Mindre vanliga	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning ⁷ , rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
Sällsynta	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
Ingen känd frekvens:	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, antrala kärlektasier (GAVE)*
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
Sällsynta	Leversvikt ⁸ , levernekros
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
Vanliga	Klåda, ansiktsodem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
Mindre vanliga	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
Sällsynta	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärutslag, erythema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Ingen känd frekvens:	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, likenoid keratos*, lichen planus*, toxisk epidermal nekrolis*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)*

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi ⁹ , ledvärk, skelettsmärta ¹⁰
Vanliga	Ledsvullnad
Mindre vanliga	Stelhet i leder och muskler
Sällsynta	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
Ingen känd frekvens:	Avaskulär nekros/höftnekros*, tillväxthämning hos barn*
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
Ingen känd frekvens:	Kronisk njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorragi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
Sällsynta	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Vätskeretention och ödem, trötthet
Vanliga	Svaghet, pyrexia, anasarka, rysningar, stelhet
Mindre vanliga	Bröstmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktökning
Vanliga	Viktnedgång
Mindre vanliga	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av alkaliskt fosfatas i blod
Sällsynta	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 Rodnad 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 Pleurautgjutning 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 (trombocytnivåer $< 50 \times 10^9/l$) 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-resekerbar 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-reakivering

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

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 mg 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 mg 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, pyrexia, ansiktssvullnad, minskat antal neutrofiler, förhöjda transaminaser.

8 g 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 skall patienten observeras och adekvat understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE01

Verkningsmekanism

Imatinib är en lågmolekylär protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos Bcr-Abl-tyrosinkinasa (tyrosinekinasa [TK]) samt flera TK-receptorer: KIT, stamcellsfaektorreceptorn (stem cell factor receptor [SCF-R]) som kodas av c-Kit protoonkogenen, discoidin domain receptorerna 1 och 2 (DDR1 och DDR2), kolonistimulerande kofaektorreceptorn (colony stimulating factor receptor [CSF]-1R) och de trombocytrelaterad tillväxtfaektorreceptorerna 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 via aktivering av dessa receptorkinaser.

Farmakodynamisk effekt

Imatinib är en protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på Bcr-Abl-tyrosinkinasa *in vitro*, på cellulär nivå och *in vivo*. Substansen hämmar proliferation selektivt och inducerar apoptos hos såväl Bcr-Abl-positiva cellinjer som hos 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 trombocytrelaterad tillväxtfaektor (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcellsfaektor (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. Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad.

En stor, internationell, öppen, icke-kontrollerad fas II-studie har genomförts på patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+)-KML i blastkrisfas av sjukdomen. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

I samtliga kliniska studier var 38-40 % av patienterna ≥ 60 år gamla och 10-12 % av patienterna var ≥ 70 år gamla.

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 (dvs. clearance av blaster från benmärg och blodet, men utan en fullständig perifer återhämtning av blodet som vid fullständigt respons), eller återgång till KML i kronisk fas. I denna studie uppvisade 31 % av patienterna ett hematologiskt svar (36 % hos tidigare obehandlade patienter och 22 % hos tidigare behandlade patienter). Svarsfrekvensen 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 2 Behandlingssvar i KML-studier på vuxna

	Studie 0102 - 38-månaders data Myeloisk blastkris ($n=260$)
	% av patienter (KI _{95%})
Hematologiskt svar¹	31 % (25,2–36,8)
Fullständigt hematologiskt svar (FHS)	8 %
Inga tecken till leukemi (ITL)	5 %
Återgång till kronisk fas (ÅTK)	18 %
Betydande cytogenetiskt svar²	15 % (11,2–20,4)
Fullständigt (Bekräftat ³) [95% KI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiellt	8 %
¹ Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor): FHS: Studie 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$, inga blaster i blodet, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom] ITL: Samma kriterier som för FHS men $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$ ÅTK: < 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever. 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 Philadelphia-kromosom- (bcr-abl translokation)-positiv kronisk myeloisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Kliniska studier vid Ph+ ALL

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

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 3) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekylärt 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 3. Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib

Studie ADE10	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 tim), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32

Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oralt, dag 1-20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 1-5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dos i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oralt, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oralt, dag 1-28; MTX 15 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22
Konsolidering (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v.(3 tim), dag 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m ² i.v. (1 tim), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oralt, dag 26-46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 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) dag 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), dag 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsoliderings-behandling	Alternnerande 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), dag 2-3, i 4 cykler
Underhållsbehandling	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oralt, dag 1-5
Studie AUS01	
Induktions-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dag 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1-4 and 11-14; omväxlande med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 tim, q 12 tim), dag 2-3 (totalt 8 kurer)
Underhållsbehandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskuror inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

Pediatrika patienter: I studie I2301 inkluderades totalt 93 barn, ungdomar och unga patienter (från 1 till 22 års ålder) med Ph+ ALL i en öppen, multicenter, sekventiell kohort, icke randomiserad fas III-studie, och behandlades med imatinib (340 mg/m²/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter

induktionsbehandling. Imatinib administrerades intermittent i kohort 1-5, med en ökande behandlingslängd och en tidigare start med imatinib från kohort till kohort; kohort 1 fick den lägsta intensiteten och kohort 5 fick den högsta intensiteten av imatinib (längst behandlingslängd i dagar med en kontinuerlig daglig imatinib-dosering under de första kemoterapibehandlingarna). En kontinuerlig daglig exponering av imatinib tidigt under behandlingen i kombination med kemoterapi i kohort 5 patienter (n=50) förbättrade den 4-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 haematopoetisk stamcellstransplantation.

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

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, IV): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 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 = cyklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, *E.Coli* L-ASP = L-asparaginas, PEG-ASP = PEG asparaginas, MESNA= 2-merkaptotansulfonatnatrium, 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/refraktära 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 återanalys av enbart patienter vid ålder 55 år eller äldre.

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisar en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen multicenter-, 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 imatinib 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 totala 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 i 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-proteintyrosinkinaser genomfördes. I denna studie behandlades 14 patienter med HES/CEL med 100 mg till 1 000 mg imatinib dagligen. Ytterligare 162 patienter med HES/CEL, rapporterade i 35 publicerade fallrapporter och fallserier erhöll imatinib i doser om 75 mg till 800 mg dagligen. Cytogenetiska abnormiteter utvärderades hos 117 av den totala populationen om 176 patienter. Hos 61 av dessa 117 patienter identifierades FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas. Ytterligare fyra patienter med HES var positiva för FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas i 3 andra publicerade rapporter. Alla 65 patienter som var positiva för FIP1L1-PDGFR α -fusionskinas uppnådde ett 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 organ dysfunktioner. Förbättringar i organsystemen rapporterades för hjärta, nervsystemet, hud/subkutan vävnad, andningsvägar/bröstorg/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 eller 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-resekerbar och/eller metastaserande GIST

En fas-2, öppen, randomiserad, okontrollerad, multinationell studie genomfördes på patienter med icke-resekerbara 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-resekerbar och/eller metastaserande. Immunhistokemi 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 svars karakteriseringen baserades på kriterier från Southwestern Oncology Group (SWOG). Resultaten anges i Tabell 5.

Tabell 5 Bästa tumörsvaren i studie STIB2222 (GIST)

Bästa svar	Alla doser (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) 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 %.

Itvå 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. Åldrarna hos dessa patienter sträckte sig från 18 till 91

år. Patienter som hade en histologisk diagnos av primär GIST uttryckande Kit protein vid immunkemi 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]; respektive [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 6. Ingen fördel observerades i låg- och mycket lågrisk-grupperna. Ingen fördel beträffande total överlevnad har observerats.

Tabell 6 Översikt av Z9001-studiens RFS analyser enligt NIH och AFIP riskklassificering

Risk-kriterier	Risknivå	% av patienter	Antal händelser/ Antal patienter	Total hazard ratio (95 % KI)*	RFS-tal (%)	
					12 månader	24 månader
			Imatinib vs placebo		Imatinib vs placebo	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 7, 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 7, 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.

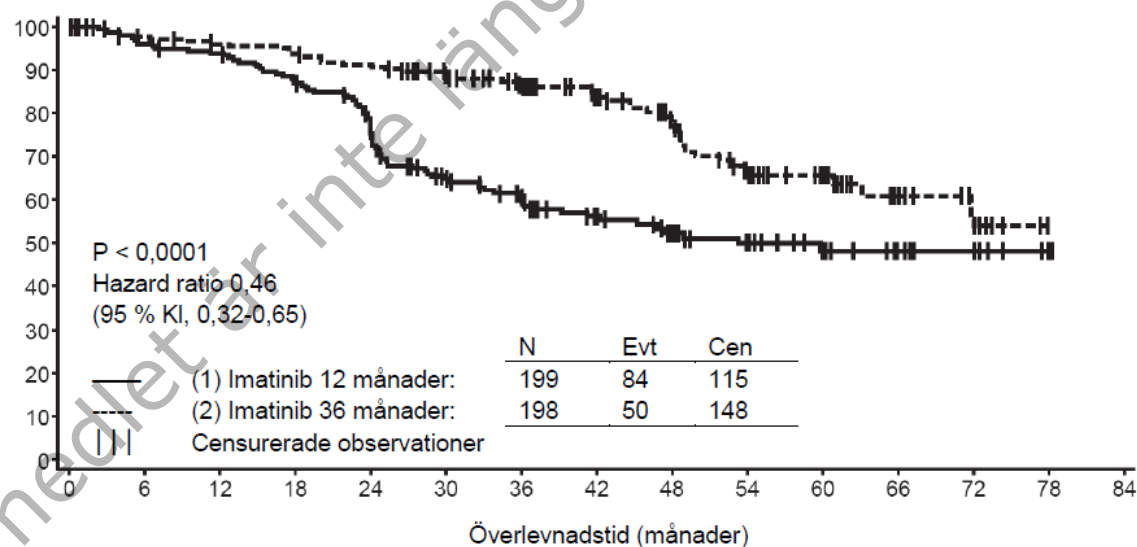
Totala antalet dödsfall var 25 för 12-månader behandlingsarmen och 12 för 36-månader behandlingsarmen.

Behandling med imatinib i 36 månader var överlägsen behandling i 12 månader enligt ITT-analysen, dvs. 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 7 12-månaders och 36-månaders behandling med imatinib (SSGXVIII/AIO prövning)

RFS	12-månader behandlingsarmen % (KI)	36-månader behandlingsarmen % (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)

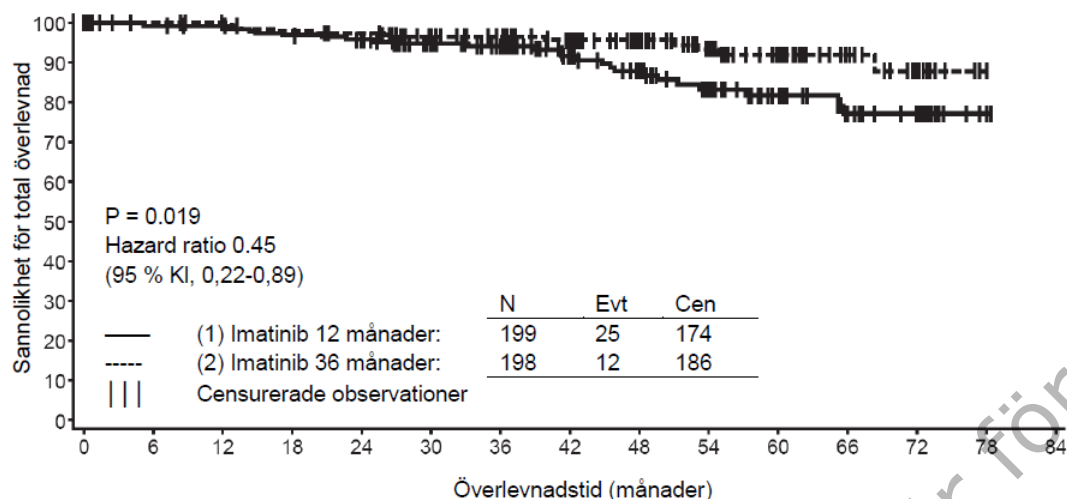
Figur 1 Kaplan-Meier skattning för endpoint primär återfallsfri överlevnad (ITT population)



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)



Risk : Händelser

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

Det 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 kännetecknen 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 gavs tillsammans med en måltid

med högt fettinnehåll reducerades 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 var bindningen till plasmaproteiner cirka 95 % baserat på *in vitro*-försök, huvudsakligen till albumin och orosomukoid (alpha-acid-glykoprotein) 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 upprepade dosering och ackumuleringen var 1,5-2,5-faldig 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 dosnivån 340 mg/m²/dag uppdagade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

Baserat på en farmakokinetisk analys i en sammanslagen population av pediatrika patienter med hematologiska rubbningar (CML, 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-faldig, vilket motsvarar en 1,5-faldig 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 med 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 av 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 på 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 (kromosomavvikelser) 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 rörliga spermier vid 60 mg/kg, ungefär lika med den maximala kliniska dosen av 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Detta sågs inte vid doser ≤ 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 spontanförlost 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 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 moderdjuren och F₁-generationen var 15 mg/kg/dag (en fjärdedel av den maximala dosen till människa om 800 mg).

Imatinib var teratogent hos råttor 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, avsaknad av/minskat frontal- och avsaknad av 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 rättor. 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 binjurar 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 effect (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

Tablettkärna:

Kalciumvätefosfat, vattenfri

Krospovidon

Magnesiumstearat

Tablettöverdrag:

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Makrogol

Järnoxid, gul (E172)

Talk

Titandioxid (E171)

Järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blister

OPA/Al/PVC//Al blister

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar om 60 eller 120 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar om 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter

Förpackningsstorlekar om 30 eller 90 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar.

Förpackningsstorlekar om 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar
Imatinib Teva B. V. 400 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imatinib Teva B. V. 100 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

Imatinib Teva B. V. 400 mg hårda kapslar

Varje kapsel innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar

Ej genomskinliga orange kapslar markerade med 7629 i svart på kapselkroppen och med TEVA i svart på kapsellocket. Kapseln innehåller ett vitt till ljusgult granulerat pulver.

Längden på kapseln är mellan 19,1 mm och 19,7 mm och bredden är 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar

Ej genomskinliga orange kapslar markerade med 7630 i svart på kapselkroppen och med TEVA i svart på kapsellocket. Kapseln innehåller ett vitt till ljusgult granulerat pulver.

Längden på kapseln är mellan 23,0 mm och 23,6 mm och bredden är 8,53 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib Teva B.V. är indicerat för behandling av

- barn med nydiagnostiserad Philadelphia-kromosom- (bcr-abl)-positiv (Ph⁺) kronisk myeloisk leukemi (KML), för vilka benmärgstransplantation inte är en förstahandsbehandling.
- barn med (Ph⁺)-KML i kronisk fas efter terapivikt med interferon alfa-behandling, eller i accelererad fas eller blastkris.
- vuxna med (Ph⁺)-KML i blastkris.
- vuxna och barn med nyligen diagnosticerad 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 på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib Teva B.V. är indicerat för:

- behandling av vuxna patienter med Kit (CD 117)-positiva, icke-resekerbara 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-resekerbara 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 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-resekerbara och/eller metastaserande GIST och DFSP och på återfallsfri överlevnad vid adjuvant GIST. Erfarenheten av imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsat (se avsnitt 5.1). Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Ordinerad dos skall ges peroralt tillsammans med måltid och ett stort glas vatten för att minimera riskerna för gastrointestinala besvär. Doser på 400 mg eller 600 mg skall ges en gång dagligen, medan en daglig dos på 800 mg skall ges som 400 mg två gånger dagligen, morgon och kväll. För patienter (barn) som inte kan svälja kapslarna, kan innehållet lösas upp i endera ett glas icke kolsyrat vatten eller äppeljuice. Djurstudier har visat på reproduktionstoxisk effekt och den potentiella risken för människofoster är okänd. Därför skall kvinnor i fertil ålder, som öppnar kapslarna göras uppmärksamma på att hantera innehållet varsamt och undvika hud eller ögonkontakt eller inhalering (se avsnitt 4.6). Händerna skall tvättas omedelbart efter hantering av öppnade kapslar.

Dosering vid KML hos vuxna

Den rekommenderade dosen Imatinib Teva B.V. 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 600 mg till maximalt 800 mg (givet som 400 mg två gånger dagligen) hos patienter i 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 skall följas noga efter dosupptrappning med tanke på en ökad risk för biverkningar vid högre doser.

Dosering vid KML hos barn

Barndoseringen skall baseras på kroppsytan (mg/m^2). Dosen $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 - på morgonen och på kvällen. Aktuell doseringsrekommendation är baserad på ett litet antal pediatrika patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2). Det finns ingen erfarenhet av behandling av barn under 2 års ålder.

Dosökningar från 340 mg/m² dagligen till 570 mg/m² dagligen (får ej överskrida totaldosen 800 mg) kan övervägas hos barn i frånvaro av svåra biverkningar och svår icke-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 övervakas 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 Teva B.V. är 600 mg dagligen för vuxna patienter med Ph+ ALL. Hematologer som är experter på hantering av denna sjukdom skall 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/m²). En dos på 340 mg/m² dagligen rekommenderas för barn med Ph+ ALL (ska ej överskrida en total dos på 600 mg).

Dosering vid MDS/MPD

Den rekommenderade dosen Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. är 400 mg dagligen för vuxna patienter med icke-resekerbar 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 skall 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, skall 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 skall dosen reduceras från 400 mg till 300 mg eller från 600 mg till 400 mg eller från 800 mg till 600 mg. Hos barn skall 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 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan).
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 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m ²)	ANC-värde < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut imatinib till dess ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Återuppta behandling med tidigare imatinib-dos (dvs. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l, upprepa steg 1 och återuppta imatinib i reducerad dos om 260 mg/m ² .
KML i blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (margaspirat 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 10 ⁹ /l och trombocyter ≥ 20 x 10 ⁹ /l, och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.

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

ANC-värde = absolut antal neutrofiler

^a uppstår efter minst 1 månads behandling

Särskilda grupper

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

Säkerhet och effekt för imatinib för barn med MDS/MPD, DFSP, GIST och HES/CEL yngre än 18 år har inte fastställts i kliniska studier. Tillgänglig publicerad information summeras i sektion 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

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

Klassificering av leverfunktionsrubbnings:

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

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

Njurinsufficiens: Patienter med nedsatt njurfunktion eller som går på dialys skall ges lägsta rekommenderade dos om 400 mg/dag som startdos. Emellertid rekommenderas försiktighet hos 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.

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, docetaxel, kinidin) eller warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

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

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 skall 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) skall perifer blodstatus och leverenzymmer övervakas noggrant (se avsnitten 4.2, 4.8 och 5.2). Det skall noteras att GIST-patienter kan ha levermetastaser, som kan leda till nedsatt leverfunktion.

Fall av 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 skall monitoreras noggrant i de fall då imatinib kombineras med kemoterapibehandlingar som enligt vad man känner till också har samband med leverdysfunktion (se avsnitten 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 skall därför vägas regelbundet. Öväntat snabb viktuppgång skall utredas noggrant och adekvat understödande 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 skall man iakttä försiktighet hos patienter med nedsatt hjärtfunktion.

Patienter med hjärtsjukdomar

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

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

Myelodysplastiska/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 skall 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, skall uppföljning av en kardiologspecialist och profylaktisk användning av systemiska steroider (1-2 mg/kg) i en eller två veckor tillsammans med imatinib övervägas vid behandlingens början.

Gastrointestinala blödningar

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

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

Tumörlyssyndrom

På grund av en eventuell förekomst av tumörlyssyndrom (TLS) rekommenderas korrigerande 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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).

Laboratorieundersökningar

Fullständig blodstatus skall 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 fosfatas) skall övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med imatinib.

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

Långtidsbehandling med imatinib kan vara förknippad med en kliniskt signifikant försämring av njurfunktionen. Njurfunktionen bör därför utvärderas före starten av imatinib-behandling och följas

noga under behandling, med särskild uppmärksamhet på patienter med riskfaktorer för nedsatt njurfunktion. Om nedsatt njurfunktion observeras, bör lämplig hantering och behandling förskrivas i enlighet med standardiserade behandlingsriktlinjer.

Pediatrisk population

Det har förekommit fallbeskrivningsrapporter om tillväxthämning hos barn och ungdomar i förpuberteten som har fått imatinib. De långsiktiga effekterna på tillväxten hos barn vid långvarig behandling med imatinib är okänd. Därför rekommenderas en noggrann monitorering av tillväxten hos barn som behandlats med imatinib (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan **öka** plasmakoncentrationen av imatinib:

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

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av imatinib

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

På grund av en känd ökad risk för blödningar i samband med användning av imatinib (t ex vid förlust av blod), skall patienter som behöver antikoagulation erhålla lågmolekylärt 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 Ki-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 skall därför iakttas 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 skall uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

I pre-kliniska studier, var fertilitet hos han- och honråttor ej påverkad (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 skall man uppmanas till försiktighet vid bilkörning eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

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

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-resekerbar 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 blastkris 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 ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande frekvensordning.

Biverkningarna och deras frekvenser rapporteras i Tabell 1.

Tabell 1 Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni ¹ , sinuit, celluliter, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
Sällsynta	Swampinfektion

Ingen känd frekvens:	Hepatit B-reaktivering*
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
Sällsynta	Tumörlyssyndrom
Ingen känd frekvens:	Tumörblödning/tumörnekros*
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens:	Anafylaktisk chock*
Blodet och lymfsystemet	
Mycket vanliga	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
Vanliga	Pancytopeni, febril neutropeni
Mindre vanliga	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
Sällsynta	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Anorexi
Mindre vanliga	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfatemi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sällsynta	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
Vanliga	Insomnia
Mindre vanliga	Depression, minskad libido, ångest
Sällsynta	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk ²
Vanliga	Yrsel, parestesi, smakstörning, hypestesi
Mindre vanliga	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
Sällsynta	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, optikusneurit
Ingen känd frekvens:	Cerebralt ödem*
Ögon	
Vanliga	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
Mindre vanliga	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, makulaödem
Sällsynta	Katarakt, glaukom, papillödem
Ingen känd frekvens:	Blödning i glaskroppen*
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
Mindre vanliga	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt ³ , lungödem
Sällsynta	Arrytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
Ingen känd frekvens:	Perikardit*, hjärtsäckstamponad*
Blodkär⁴	
Vanliga	Rodnad, blödningar
Mindre vanliga	Hypertoni, hematoma, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen

Ingen känd frekvens:	Trombos/embolism*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	Dyspné, epistaxis, hosta
Mindre vanliga	Pleurautgjutning ⁵ , faryngolaryngeal smärta, faryngit
Sällsynta	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
Ingen känd frekvens:	Akut respiratorisk svikt ¹¹ *, interstitiell lungsjukdom*
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta ⁶
Vanliga	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
Mindre vanliga	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning ⁷ , rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
Sällsynta	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
Ingen känd frekvens:	Ileus/tarmobstruktion*, gastrointestinal perforation*, divertikulit*, antrala kärlektasier (GAVE)*
Lever och gallvägar	
Vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
Mindre vanliga	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
Sällsynta	Leversvikt ⁸ , levernekros
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
Vanliga	Klåda, ansiktsödem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
Mindre vanliga	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
Sällsynta	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärutslag, erythema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Ingen känd frekvens:	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, likenoid keratos*, lichen planus*, toxisk epidermal nekrolis*, läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symptom (DRESS)*
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mycket vanliga	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi ⁹ , ledvärk, skelettsmärta ¹⁰
Vanliga	Ledsvullnad
Mindre vanliga	Stelhet i leder och muskler
Sällsynta	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati

Ingen känd frekvens:	Avaskulär nekros/höftnekros*, tillväxthämning hos barn*
Njurar och urinvägar	
Mindre vanliga	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
Ingen känd frekvens:	Kronisk njursvikt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
Mindre vanliga	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorragi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
Sällsynta	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	Vätskeretention och ödem, trötthet
Vanliga	Svaghet, pyrexia, anasarka, rysningar, stelhet
Mindre vanliga	Bröstmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
Mycket vanliga	Viktökning
Vanliga	Viktminskning
Mindre vanliga	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av alkaliskt fosfat i blod
Sällsynta	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 Rodnad 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 Pleurautgjutning 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 skelettmärta under behandling eller efter avslutad behandling med imatinib har observerats efter marknadsintroduktion
 - 10 Muskel- och skelettmärta 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.

Avvikelse i laboratorieundersökningar

Hematologi

I KML har cytopenier, särskilt neutropeni och trombocytopeni, varit ett genomgående fynd i alla studier och frekvensen tycks öka vid höga doser ≥ 750 mg (fas I-studie). Dock var förekomst av cytopeni klart beroende av sjukdomens stadium. Förekomsten av neutropeni av grad 3 eller 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) och trombocytopeni (trombocytnivåer $< 50 \times 10^9/l$) 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-resekerbar 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-reakivering

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

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 mg 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 mg 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, pyrexia, ansiktssvullnad, minskat antal neutrofiler, förhöjda transaminaser.
8 g till 10 g (singeldos): Kräkningar och mag-tarmsmärta har rapporterats.

Pediatriisk 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 skall patienten observeras och adekvat understödande behandling ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE01

Verkningsmekanism

Imatinib är en lågmolekylär protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på aktiviteten hos Bcr-Abl-tyrosinkinasa (tyrosinkinasa [TK]) samt flera TK-receptorer: KIT, stamcellsfaكتورreceptorn (stem cell factor receptor [SCF-R]) som kodas av c-Kit protoonkogenen, discoidin domain receptorerna 1 och 2 (DDR1 och DDR2), kolonistimulerande kofaktorreceptorn (colony stimulating factor receptor [CSF]-1R) och de trombocyterrelaterade tillväxtfaكتورreceptorerna 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 via aktivering av dessa receptorkinaser.

Farmakodynamisk effekt

Imatinib är en protein-tyrosinkinashämmare med kraftigt hämmande effekt på Bcr-Abl-tyrosinkinasa *in vitro*, på cellulär nivå och *in vivo*. Substansen hämmar proliferation selektivt och inducerar apoptos hos såväl Bcr-Abl-positiva cellinjer som hos 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 trombocyterrelaterade tillväxtfaكتور (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcellsfaكتور (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. Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad.

En stor, internationell, öppen, icke-kontrollerad fas II-studie har genomförts på patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph⁺)-KML i blastkrisfas av sjukdomen. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier och en fas II-studie.

I samtliga kliniska studier var 38-40 % av patienterna ≥ 60 år gamla och 10-12 % av patienterna var ≥ 70 år gamla.

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 (dvs. clearance av blaster från benmärg och blodet, men utan en fullständig perifer återhämtning av blodet som vid fullständigt respons), eller återgång till KML i kronisk fas. I denna studie uppvisade 31 % av patienterna ett hematologiskt svar (36 % hos tidigare obehandlade patienter och 22 % hos tidigare behandlade patienter). Svarsfrekvensen 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 2 Behandlingssvar i KML-studier på vuxna

	Studie 0102 - 38-månaders data Myeloisk blastkris ($n=260$)
	% av patienter (KI _{95%})
Hematologiskt svar¹	31 % (25,2–36,8)
Fullständigt hematologiskt svar (FHS)	8 %
Inga tecken till leukemi (ITL)	5 %
Återgång till kronisk fas (ÅTK)	18 %
Betydande cytogenetiskt svar²	15 % (11,2–20,4)
Fullständigt (Bekräftat ³) [95% KI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiellt	8 %
¹ Hematologiska svarskriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor): FHS: Studie 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$, inga blaster i blodet, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom] ITL Samma kriterier som för FHS men $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$ ÅTK < 15 % blaster i benmärg och perifert blod, < 30 % blaster + promyelocyter i benmärg och perifert blod, < 20 % basofiler i perifert blod, ingen extramedullär sjukdom förutom mjälte och lever. 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 enrollerats 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 Philadelphia-kromosom- (bcr-abl translokation)-positiv kronisk myeloisk leukemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Kliniska studier vid Ph+ ALL

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

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 3) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekyllärt svar (49 av 102 utvärderbara patienter). 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 3. Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib

Studie ADE10	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 tim), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oralt, dag 1-20
Konsoliderings-	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 1-5;

behandling II, IV	VM26 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 1-5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dos i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oralt, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oralt, dag 1-28; MTX 15 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22
Konsolidering (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v.(3 tim), dag 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m ² i.v. (1 tim), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oralt, dag 26-46
Konsoliderings- behandling	DEX 10 mg/m ² oralt, dag 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) dag 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), dag 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsoliderings- behandling	Alternierande 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), dag 2-3, i 4 cykler
Underhållsbehandling	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oralt, dag 1-5
Studie AUS01	
Induktions- konsoliderings- behandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dag 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1-4 and 11-14; omväxlande med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 tim, q 12 tim), dag 2-3 (totalt 8 kurer)
Underhållsbehandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskurer inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

Pediatrika patienter: I studie I2301 inkluderades totalt 93 barn, ungdomar och unga patienter (från 1 till 22 års ålder) med Ph+ ALL i en öppen, multicenter, sekventiell kohort, icke randomiserad fas III-studie, och behandlades med imatinib (340 mg/m²/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter induktionsbehandling. Imatinib administrerades intermittent i kohort 1-5, med en ökande behandlingslängd och en tidigare start med imatinib från kohort till kohort; kohort 1 fick den lägsta intensiteten och kohort 5 fick den högsta intensiteten av imatinib (längst behandlingslängd i dagar med

en kontinuerlig daglig imatinib dosering under de första kemoterapibehandlingarna). En kontinuerlig daglig exponering av imatinib tidigt under behandlingen i kombination med kemoterapi i kohort 5 patienter (n=50) förbättrade den 4-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 haematopoetisk stamcellstransplantation.

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

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dag, IV): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 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): 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 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 = cyklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginas, PEG-ASP = PEG asparaginas, MESNA= 2-merkaptoetansulfonatnatrium, 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/refraktära 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 återanalys av enbart patienter vid ålder 55 år eller äldre.

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisar en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen multicenter-, 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 imatinib 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 totala 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 i 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, rapporterades 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 organ dysfunktioner. Förbättringar i organsystemen rapporterades för hjärta, nervsystemet, hud/subkutan vävnad, andningsvägar/bröstcorg/mediastinum/muskuloskeletal systemet/bindväv/blodkärler 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 eller 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-resekerbar och/eller metastaserande GIST

En fas-2, öppen, randomiserad, okontrollerad, multinationell studie genomfördes på patienter med icke-resekerbara 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-resekerbar och/eller metastaserande. Immunhistokemi 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 5.

Tabell 5 Bästa tumörsvaren i studie STIB2222 (GIST)

	Alla doser (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Bästa svar	
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. Åldrarna hos dessa patienter sträckte sig från 18 till 91 år. Patienter som hade en histologisk diagnos av primär GIST uttryckande Kit protein vid immunkemi 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]; respektive

[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 6. Ingen fördel observerades i låg- och mycket lågrisk-grupperna. Ingen fördel beträffande total överlevnad har observerats.

Tabell 6 Översikt av Z9001-studiens RFS analyser enligt NIH och AFIP riskklassificering

Risk-kriterier	Risknivå	% av patienter	Antal händelser/ Antal patienter	Total hazard ratio (95 % KI)*	RFS-tal (%)	
					12 månader	24 månader
			Imatinib vs placebo		Imatinib vs placebo	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 7, 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 7, 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.

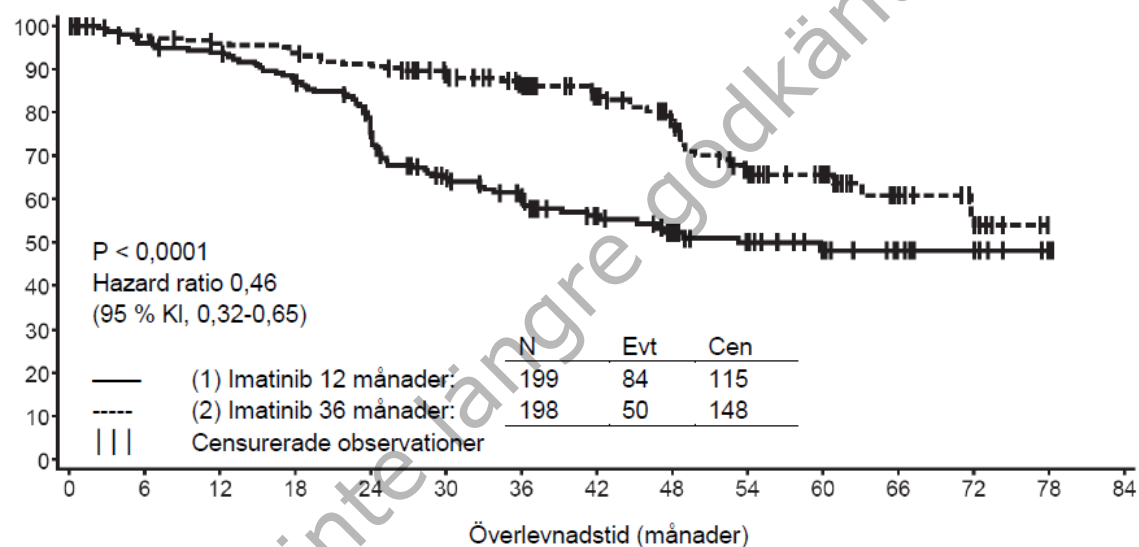
Behandling med imatinib i 36 månader var överlägsen behandling i 12 månader enligt ITT-analysen, dvs. hela studiepopulationen inkluderad. I en planerad subgruppsanalys baserad på mutationstyp, var HR för RFS för 36-månaders behandling av patienter med mutationer i exon 11 0,35 [95 % KI: 0,22,

0,56]. Inga slutsatser kan dras för andra mindre vanliga mutationsundergrupper på grund av det låga antalet observerade händelser.

Tabell 7 12-månaders och 36-månaders behandling med imatinib (SSGXVIII/AIO prövning)

RFS	12-månader behandlingsarmen % (KI)	36-månader behandlingsarmen % (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)

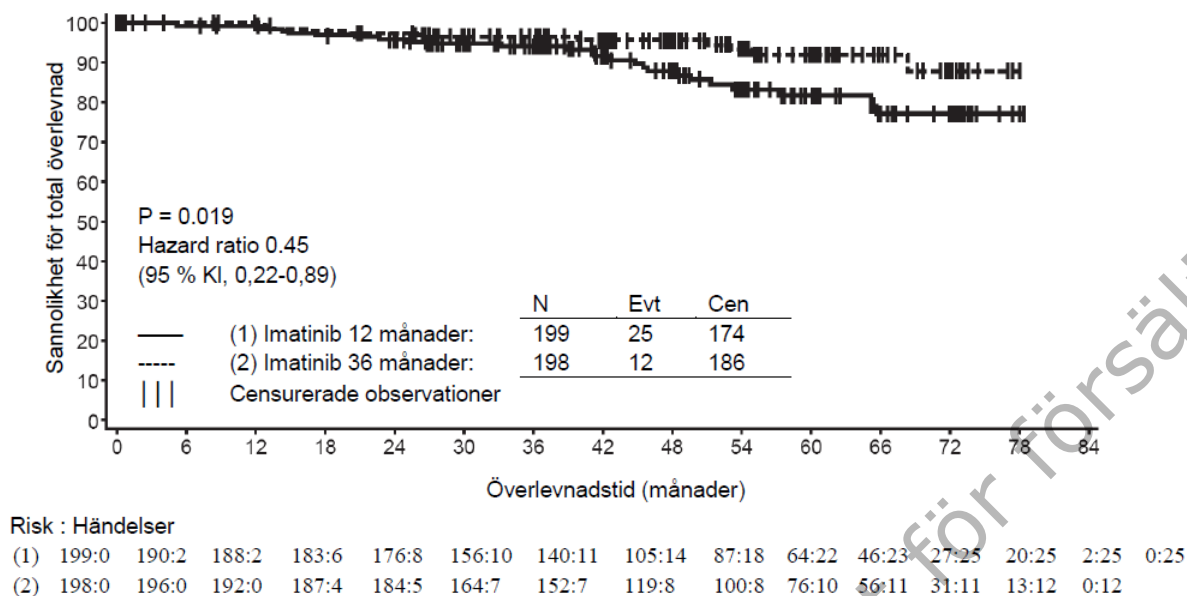
Figur 1 Kaplan-Meier skattning för endpoint primär återfallsfri överlevnad (ITT population)



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. Ålderna 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 gavs tillsammans med en måltid med högt fettinnehåll reducerades 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 var bindningen till plasmaproteiner cirka 95 % baserat på *in vitro*-försök, huvudsakligen till albumin och orosomukoid (alpha-acid-glykoprotein) 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 ackumuleringen var 1,5-2,5-faldig 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 i den pediatrika populationen

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 dosnivån 340 mg/m²/dag uppdagade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

Baserat på en farmakokinetisk analys i en sammanslagen population av pediatrika patienter med hematologiska rubbningar (CML, 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-faldig, vilket motsvarar en 1,5-faldig 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 med 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 av 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

dessas djur. Hos råttor 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 på 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 (kromosomavvikelser) 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 rörliga spermier vid 60 mg/kg, ungefär lika med den maximala kliniska dosen av 800 mg/dag baserat på kroppsytan. Detta sågs inte vid doser ≤ 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 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 råttor 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, avsaknad av/minskat frontal- och avsaknad av 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 rättor. I den juvenila toxikologiska studien observerades effekter på tillväxt, försening i vaginal öppning och preputial separation vid ungefär 0,3 till 2 gånger paediatrisk medellexponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m². Dessutom observerades mortalitet hos juvenila djur (kring avväjningsfasen) vid ungefär 2 gånger paediatrisk medellexponering 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 huvudorsak till död eller orsak till avlivning. Målorgan för neoplastiska förändringar var njurar, urinblåsa, urinrör, preputiala och klitorala körtlar, tunntarm, bisköldkörtlar, binjurekörtlar och icke-glandulär magsäck. 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 hjärtsufficiens.

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Mannitol

Krospovidon

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Kapselskal:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, röd (E172)

Trycksvärta:

Schellack

Järnoxid, svart (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blister
OPA/Al/PVC//Al blister

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar

Förpackningsstorlekar om 60 eller 120 hårda kapslar i blisterförpackningar

Förpackningsstorlekar om 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 hårda kapslar i perforerade endosblister

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar

Förpackningsstorlekar om 30 eller 90 hårda kapslar i blisterförpackningar

Förpackningsstorlekar om 30 x 1 eller 90 x 1 hårda kapslar i perforerade endosblister

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande:

Datum för den senaste förnyelsen:

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 tillverkningsats

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

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

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

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Ungern

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatien

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

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

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

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

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

- **Riskhanteringsplan**

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

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

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

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

imatinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

20x1 filmdragerade tabletter

60 filmdragerade tabletter

60x1 filmdragerade tabletter

120 filmdragerade tabletter

120x1 filmdragerade tabletter

180x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

imatinib teva b.v. 100 mg filmdragerade tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:

NN:

--

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter

imatinib

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

Varje filmdragerad tablett innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerad tablett.

30 filmdragerade tabletter

30x1 filmdragerade tabletter

90 filmdragerade tabletter

90x1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

imatinib teva b.v. 400 mg filmdragerade tabletter

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter

imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar

imatinib

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

Varje kapsel innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

20x1 hårda kapslar

60 hårda kapslar

60x1 hårda kapslar

120 hårda kapslar

120x1 hårda kapslar

180x1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

imatinib teva b.v. 100 mg hårda kapslar

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar

imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar

imatinib

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

Varje kapsel innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

30 hårda kapslar

30x1 hårda kapslar

90 hårda kapslar

90x1 hårda kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

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

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

imatinib teva b.v. 400 mg hårda kapslar

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

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar

imatinib

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter

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

1. Vad Imatinib Teva B.V. är och vad det används för

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. är en behandling 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.

Hos vuxna patienter är Imatinib Teva B.V. avsett för användning vid de mest avancerade formerna av sjukdomen (blastkris). Hos barn och ungdomar kan Imatinib Teva B.V. användas vid olika faser av sjukdomen (kronisk, accelererad fas och blastkris).

Imatinib Teva B.V. är också en behandling för vuxna och barn för:

- **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 vita blodkroppar (så kallade lymfoblaster) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

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

Om detta gäller dig, **ta inte Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.:

- 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 Teva B.V. kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

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

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

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

Barn och ungdomar

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. kan växa långsammare än normalt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera din tillväxt.

Andra läkemedel och Imatinib Teva B.V.

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 Teva B.V.s effekt när de tas tillsammans.

De kan öka eller minska effekten hos Imatinib Teva B.V. och antingen leda till mer biverkningar eller till att göra Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan göra samma sak mot vissa andra läkemedel.

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

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.
- Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.
- Amma inte under behandling med Imatinib Teva B.V..
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib Teva B.V. rekommenderas att rådgröra 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.

3. Hur du tar Imatinib Teva B.V.

Din läkare har ordinerat Imatinib Teva B.V. för att du lider av en allvarlig sjukdom. Imatinib Teva B.V. 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 apotekspersonal säger att du ska göra det. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Sluta inte att ta Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skall man ta?

Användning för vuxna

Din läkare informerar dig om exakt hur många tabletter Imatinib Teva B.V. du skall ta.

- **Om du behandlas för KML:**
är den vanliga startdosen 600 mg som tas som 6 tabletter **en** gång om dagen.
- **Om du behandlas för GIST:**
är startdosen är 400 mg som tas som 4 tabletter **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 (8 tabletter) skall du ta 4 tabletter på morgonen och 4 tabletter på kvällen.

- **Om du behandlas för Ph-positiv ALL:**
är startdosen 600 mg som tas som 6 tabletter **en** gång dagligen.
- **Om du behandlas för MDS/MPD:**

är startdosen 400 mg som tas som 4 tabletter **en** gång dagligen.

– **Om du behandlas för HES/CEL:**

är startdosen 100 mg som tas som en tablett **en** gång dagligen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som 4 tabletter **en** gång dagligen, beroende på hur du svarar på behandlingen.

– **Om du behandlas för DFSP:**

är dosen 800 mg per dygn (8 tabletter) som tas som 4 tabletter på morgonen och 4 tabletter på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

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

När och hur skall man ta Imatinib Teva B.V.?

- **Ta Imatinib Teva B.V. i samband med en måltid.** Det hjälper till att skydda mot magproblem när du tar Imatinib Teva B.V..
- **Svälj tabletterna hela med ett stort glas vatten.**

Om du inte kan svälja tabletterna kan du lösa upp dem i ett glas icke kolsyrat vatten eller äppeljuice:

- Använd ungefär 50 ml för varje 100 mg tablett.
- Rör med en sked tills tabletterna har lösts upp helt.
- När tablettens har lösts upp, drick hela innehållet direkt. Spår av de upplösta tabletterna kan finnas kvar i glaset.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Hur länge skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib Teva B.V.

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

Om du har glömt att ta Imatinib Teva B.V.

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. kan leda till minskning av antalet vita blodkroppar så att du lättare kan få infektioner.
- Plötsliga blödningar eller sår (när du inte har skadat dig).

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

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

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 (reakivering) 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.
- Muskelkramp eller smärta i leder, muskler eller skelett under behandling med Imatinib Teva B.V. eller efter du har slutat ta Imatinib Teva B.V..
- Svullnad runt leder eller uppsvullna ögon.
- Viktuppgång.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

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

- 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 nattsvette.

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.
- 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 Teva B.V. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat).
- Varje filmdragerad tablett Imatinib Teva B.V. innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).
- Övriga innehållsämnen är vattenfri kalciumvätefosfat, krospovidon och magnesiumstearat.
- Tablettöverdraget är gjort av delvis hydrolyserad polyvinylalkohol, makrogol, gul järnoxid (E172), talk, titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter är mörkt gula till brunorangea runda filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan. Tabletterna är märkta med "IT" och "1" på var sida om brytskåran. Tabletterna är ungefär 9 mm i diameter.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar innehållande 60 eller 120 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar.

Imatinib Teva B.V. 100 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar innehållande 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

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

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

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

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatien

Kontakta lokal representant för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

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

Polska

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter 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 Teva B.V. är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Teva B.V.
3. Hur du tar Imatinib Teva B.V.
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Imatinib Teva B.V. ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Imatinib Teva B.V. är och vad det används för

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. är en behandling 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.

Hos vuxna patienter är Imatinib Teva B.V. avsett för användning vid de mest avancerade formerna av sjukdomen (blastkris). Hos barn och ungdomar kan Imatinib Teva B.V. användas vid olika faser av sjukdomen (kronisk, accelererad fas och blastkris).

Imatinib Teva B.V. är också en behandling för vuxna och barn för:

- **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 vita blodkroppar (så kallade lymfoblastar) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

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

Om detta gäller dig, **ta inte Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.:

- 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 Teva B.V. kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

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

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

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

Barn och ungdomar

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. kan växa långsammare än normalt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera din tillväxt.

Andra läkemedel och Imatinib Teva B.V.

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 Teva B.V.s effekt när de tas tillsammans.

De kan öka eller minska effekten hos Imatinib Teva B.V. och antingen leda till mer biverkningar eller till att göra Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan göra samma sak mot vissa andra läkemedel.

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

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.
- Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.
- Amma inte under behandling med Imatinib Teva B.V..
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib Teva B.V. rekommenderas att rådgröra 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.

3. Hur du tar Imatinib Teva B.V.

Din läkare har ordinerat Imatinib Teva B.V. för att du lider av en allvarlig sjukdom. Imatinib Teva B.V. 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 apotekspersonal säger att du ska göra det. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Sluta inte att ta Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skall man ta?

Användning för vuxna

Din läkare informerar dig om exakt hur många tabletter Imatinib Teva B.V. du skall ta.

- **Om du behandlas för KML:**
är den vanliga startdosen 600 mg som tas som en tablett på 400 mg plus två tabletter på 100 mg **en** gång om dagen.

Om du behandlas för GIST:
är startdosen 400 mg som tas som en tablett **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 (2 tabletter) skall du ta en tablett på morgonen och en andra tablett på kvällen.

- **Om du behandlas för Ph-positiv ALL:**
är startdosen 600 mg som tas som en tablett på 400 mg plus två tabletter på 100 mg **en** gång dagligen.

- **Om du behandlas för MDS/MPD:**
är startdosen 400 mg som tas som en tablett **en** gång dagligen.
- **Om du behandlas för HES/CEL:**
är startdosen 100 mg som tas som en tablett på 100 mg **en** gång dagligen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som en tablett på 400 mg **en** gång dagligen, beroende på hur du svarar på behandlingen.
- **Om du behandlas för DFSP:**
är dosen 800 mg per dygn (2 tabletter) som tas som en tablett på morgonen och en andra tablett på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

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

När och hur skall man ta Imatinib Teva B.V.?

- **Ta Imatinib Teva B.V. i samband med en måltid.** Det hjälper till att skydda mot magproblem när du tar Imatinib Teva B.V..
- **Svälj tabletterna hela med ett stort glas vatten.**

Om du inte kan svälja tabletterna kan du lösa upp dem i ett glas icke kolsyrat vatten eller äppeljuice:

- Använd ungefär 200 ml för varje 400 mg tablett.
- Rör med en sked tills tabletterna har lösts upp helt.
- När tabletten har lösts upp, drick hela innehållet direkt. Spår av de upplösta tabletterna kan finnas kvar i glaset.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Hur länge skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib Teva B.V.

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

Om du har glömt att ta Imatinib Teva B.V.

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. kan leda till minskning av antalet vita blodkroppar så att du lättare kan få infektioner.
- Plötsliga blödningar eller sår (när du inte har skadat dig).

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

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

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, bröstmärta/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 Teva B.V. eller efter du har slutat ta Imatinib Teva B.V..
- Svullnad runt leder eller uppsvullna ögon.
- Viktuppgång.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

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

- 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 nattsvevning.

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.
- 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 Teva B.V. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat).
- Varje filmdragerad tablett Imatinib Teva B.V. innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).
- Övriga innehållsämnen är vattenfri kalciumvätefosfat, krospovidon och magnesiumstearat.
- Tablettöverdraget är gjort av delvis hydrolyserad polyvinylalkohol, makrogol, gul järnoxid (E172), talk, titandioxid (E171) och röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter är mörkt gula till brunorangea avlånga filmdragerade tabletter med en brytskåra på ena sidan. Tabletterna är märkta med "IT" och "4" på var sida om brytskåran. Tabletterna är ungefär 20 mm långa och 10 mm breda.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar innehållande 30 eller 90 filmdragerade tabletter i blisterförpackningar.

Imatinib Teva B.V. 400 mg filmdragerade tabletter tillhandahålls i förpackningar innehållande 30x1 eller 90x1 filmdragerade tabletter i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

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

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

TEVA PHARMA, S.L.U.

C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanien

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatien

Kontakta lokal representant för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar

imatinib

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Imatinib Teva B.V. är och vad det används för

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. är en behandling 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.

Hos vuxna patienter är Imatinib Teva B.V. avsett för användning vid de mest avancerade formerna av sjukdomen (blastkris). Hos barn och ungdomar kan Imatinib Teva B.V. användas vid olika faser av sjukdomen (kronisk, accelererad fas och blastkris).

Imatinib Teva B.V. är också en behandling för vuxna och barn för:

- **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 vita blodkroppar (så kallade lymfoblaster) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

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

Om detta gäller dig, **ta inte Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.:

- 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 Teva B.V. kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

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

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

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

Barn och ungdomar

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. kan växa långsammare än normalt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera din tillväxt.

Andra läkemedel och Imatinib Teva B.V.

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 Teva B.V.s effekt när de tas tillsammans. De kan öka eller minska effekten hos Imatinib Teva B.V. och antingen leda till mer biverkningar eller till att göra Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan göra samma sak mot vissa andra läkemedel.

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

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.
- Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.
- Amma inte under behandling med Imatinib Teva B.V..
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib Teva B.V. 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.

3. Hur du tar Imatinib Teva B.V.

Din läkare har ordinerat Imatinib Teva B.V. för att du lider av en allvarlig sjukdom. Imatinib Teva B.V. 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 apotekspersonal säger att du ska göra det. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Sluta inte att ta Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skall man ta?

Användning för vuxna

Din läkare informerar dig om exakt hur många kapslar Imatinib Teva B.V. du skall ta.

- **Om du behandlas för KML:**
är den vanliga startdosen 600 mg som tas som sex kapslar **en** gång om dagen.
- **Om du behandlas för GIST:**
är startdosen 400 mg som tas som fyra kapslar **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 (2 kapslar) skall du ta en kapsel på morgonen och en andra kapsel på kvällen.

- **Om du behandlas för Ph-positiv ALL:**

är startdosen 600 mg som tas som 6 kapslar **en** gång dagligen.

– **Om du behandlas för MDS/MPD:**

är startdosen 400 mg som tas som 4 kapslar **en** gång dagligen.

– **Om du behandlas för HES/CEL:**

är startdosen 100 mg som tas som en kapsel **en** gång dagligen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som 4 kapslar **en** gång dagligen, beroende på hur du svarar på behandlingen.

– **Om du behandlas för DFSP:**

är dosen 800 mg per dygn (8 kapslar) som tas som 4 kapslar på morgonen och 4 kapslar på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

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

När och hur skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Hur länge skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib Teva B.V.

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

Om du har glömt att ta Imatinib Teva B.V.

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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):

- Bröstsmärta, 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 varfylla blåsor (tecken på hudproblem).
- Svår buksmärta, blod i uppkastning, avföring eller urin, svartfärgad avföring (tecken på magtarmsjukdom).
- Kraftig urinminskning, törst (tecken på njurproblem).
- Illamående, med diarré och kräkningar, buksmärta eller feber (tecken på tarmproblem).
- Svår huvudvärk, svaghet eller förlamning i ben eller ansikte, svårighet att prata, plötslig medvetlöshet (tecken på problem i nervsystemet så som blödning eller svullnad i skalle/hjärna).
- Blekhet, trötthet och andfåddhet med mörk urin (tecken på låg nivå av röda blodkroppar).
- Ögonsmärter 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 celluliter).
- Hörsvarigheter.
- Muskelsvaghet och muskelkramp med onormal hjärtrytm (tecken som tyder på förändringar i mängden kalium i ditt blod).
- Tendens att få blåmärken.
- Magsmärta, med illamående.
- Muskelkramp, med feber, röd-brun urin, smärta eller svaghet i dina muskler (tecken på muskelproblem).
- Bäckensmärta ibland med illamående och kräkningar, med oväntad vaginalblödning, yrsel eller svimning på grund av lågt blodtryck (tecken på problem med äggstockar eller livmoder).
- Illamående, andfåddhet, oregelbundna hjärtslag, grumlig urin, trötthet och/eller ledbesvär associerat med onormala laboratorievärden (t.ex. höga kalium-, urinsyra- och kalciumnivåer, samt låga fosfornivåer i blodet).

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 (reakivering) 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 Teva B.V. eller efter du har slutat ta Imatinib Teva B.V..
- Svullnad runt leder eller uppsvullna ögon.
- Viktuppgång.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

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

- 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 nattsvevning.

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.
- 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 Teva B.V. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat).
- Varje hård kapsel Imatinib Teva B.V. innehåller 100 mg imatinib (som mesylat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, krospovidon, magnesiumstearat och vattenfri kolloidal kiseldioxid. Kapseln består av gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172). Trycksvärtan består av schellack, svart järnoxid (E172) och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar är ej genomskinliga orange kapslar markerade med 7629 i svart på kapselkroppen och med TEVA i svart på kapsellocket. Kapseln innehåller ett vitt till ljusgult granulerat pulver. Kapslarna är ungefär 19 mm långa och 7 mm breda.

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 60 eller 120 hårda kapslar i blisterförpackningar.

Imatinib Teva B.V. 100 mg hårda kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 20x1, 60x1, 120x1 eller 180x1 hårda kapslar i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

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

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

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

Spanien

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatien

Kontakta lokal representant för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Teva Pharma, S.L.U.

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé

Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα

Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā

Tel: +371 673 23 666

Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda

Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast.

Övriga informationskällor

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

Bipacksedel: Information till patienten

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar imatinib

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

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

I denna bipacksedel finns information om följande:

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

1. Vad Imatinib Teva B.V. är och vad det används för

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. är en behandling 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.

Hos vuxna patienter är Imatinib Teva B.V. avsett för användning vid de mest avancerade formerna av sjukdomen (blastkris). Hos barn och ungdomar kan Imatinib Teva B.V. användas vid olika faser av sjukdomen (kronisk, accelererad fas och blastkris).

Imatinib Teva B.V. är också en behandling för vuxna och barn för:

- **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 vita blodkroppar (så kallade lymfoblastar) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. hämmar tillväxten av dessa celler.

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

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

2. Vad du behöver veta innan du tar Imatinib Teva B.V.

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

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

Om detta gäller dig, **ta inte Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.:

- 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 Teva B.V. kan orsaka att din hepatit B blir aktiv igen, vilket i vissa fall kan vara dödligt. Patienter kommer att kontrolleras noggrant av sin läkare avseende tecken på denna infektion innan behandlingen påbörjas.

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

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

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

Barn och ungdomar

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. kan växa långsammare än normalt. Läkaren kommer regelbundet att kontrollera din tillväxt.

Andra läkemedel och Imatinib Teva B.V.

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 Teva B.V.s effekt när de tas tillsammans. De kan öka eller minska effekten hos Imatinib Teva B.V. och antingen leda till mer biverkningar eller till att göra Imatinib Teva B.V. mindre effektivt. Imatinib Teva B.V. kan göra samma sak mot vissa andra läkemedel.

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

Graviditet, amning och fertilitet

- Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.
- Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. under graviditet.
- Kvinnor som kan komma att bli gravida rekommenderas att använda en effektiv preventivmetod under behandlingen.
- Amma inte under behandling med Imatinib Teva B.V..
- Patienter som är oroliga över sin fertilitet vid intag av Imatinib Teva B.V. 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.

3. Hur du tar Imatinib Teva B.V.

Din läkare har ordinerat Imatinib Teva B.V. för att du lider av en allvarlig sjukdom. Imatinib Teva B.V. 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 apotekspersonal säger att du ska göra det. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Sluta inte att ta Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. skall man ta?

Användning för vuxna

Din läkare informerar dig om exakt hur många kapslar Imatinib Teva B.V. du skall ta.

- **Om du behandlas för KML:**
är den vanliga startdosen 600 mg som tas som en kapsel på 400 mg plus två kapslar på 100 mg en gång om dagen.
- **Om du behandlas för GIST:**
är startdosen 400 mg som tas som en kapsel 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 (2 kapslar) skall du ta en kapsel på morgonen och en andra kapsel på kvällen.

- **Om du behandlas för Ph-positiv ALL:**
är startdosen 600 mg som tas som en kapsel på 400 mg plus två kapslar på 100 mg **en** gång om dagen.
- **Om du behandlas för MDS/MPD:**
är startdosen 400 mg som tas som en kapsel **en** gång dagligen.
- **Om du behandlas för HES/CEL:**
är startdosen 100 mg som tas som en kapsel på 100 mg **en** gång dagligen. Din läkare kan bestämma sig för att öka dosen till 400 mg som tas som en kapsel på 400 mg **en** gång dagligen, beroende på hur du svarar på behandlingen.
- **Om du behandlas för DFSP:**
är dosen 800 mg per dygn (2 kapslar) som tas som en kapsel på morgonen och en andra kapsel på kvällen.

Användning för barn och ungdomar

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

När och hur skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Hur länge skall man ta Imatinib Teva B.V.?

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

Om du har tagit för stor mängd av Imatinib Teva B.V.

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

Om du har glömt att ta Imatinib Teva B.V.

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V. kan leda till minskning av antalet vita blodkroppar så att du lättare kan få infektioner.
- Plötsliga blödningar eller sår (när du inte har skadat dig).

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

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

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 Teva eller efter du har slutat ta Imatinib Teva B.V..
- Svullnad runt leder eller uppsvullna ögon.
- Viktuppgång.

Meddela din läkare om något av detta påverkar dig allvarligt.

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

- 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 nattsvevning.

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.
- 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 Teva B.V. ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartong och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 30 °C.

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

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är imatinib (som mesylat).
- Varje hård kapsel Imatinib Teva B.V. innehåller 400 mg imatinib (som mesylat).
- Övriga innehållsämnen är mannitol, krospovidon, magnesiumstearat och vattenfri kolloidal kiseldioxid. Kapseln består av gelatin, titandioxid (E171), gul järnoxid (E172) och röd järnoxid (E172). Trycksvärtan består av schellack, svart järnoxid (E172) och propylenglykol.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar är ej genomskinliga orange kapslar markerade med 7630 i svart på kapselkroppen och med TEVA i svart på kapsellocket. Kapseln innehåller ett vitt till ljusgult granulerat pulver. Kapslarna är ungefär 23 mm långa och 9 mm breda.

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 30 eller 90 hårda kapslar i blisterförpackningar.

Imatinib Teva B.V. 400 mg hårda kapslar tillhandahålls i förpackningar innehållande 30x1 eller 90x1 hårda kapslar i perforerade endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

Tillverkare

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

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

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

TEVA PHARMA, S.L.U.

C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanien

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

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

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

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Kroatien

Kontakta lokal representant för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

Denna bipacksedel ändrades senast .

Övriga informationskällor

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