▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Imatinib Cipla 100 mg kapsler, harde

Imatinib Cipla 400 mg kapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver harde gelatinkapsel inneholder 100 mg imatinib (som mesilat).
Hver harde gelatinkapsel inneholder 400 mg imatinib (som mesilat).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 100 mg kapsel inneholder 40 mg laktose, vannfri.

Hver 400 mg kapsel inneholder 160 mg laktose, vannfri.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard.

100 mg:
Hard kapsel med lysegule granuler fylt i en hard gelatinkapsel i størrelse "3" med brun topp og hvit hoveddel.

Kapsellengde: 15,8 mm

400 mg:
Hard kapsel med lysegule granuler fylt i en hard gelatinkapsel i størrelse "00EL" med brun topp og brun hoveddel.

Kapsellengde: 25,5 mm

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Imatinib Cipla er indisert til behandling av

- voksne og pediatriske pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myelogen leukemi (KML) i de tilfeller beinmargstransplantasjon ikke vurderes som førstelinjebehandling.

- voksne og pediatriske pasienter med Ph+ KML i kronisk fase etter mislykket behandling med interferon alfa, eller i akselerert fase eller blastkrise.

- voksne og pediatriske pasienter med nylig diagnostisert Philadelphiakromosom positiv akutt lymfoblastisk leukemi (Ph+ ALL) samtidig med kjemoterapi.

- voksne pasienter som monoterapi ved tilbakevendende eller refraktær Ph+ ALL.

- voksne pasienter med myelodysplastiske/myeloproliferative sykdommer (MDS/MPD) assosiert med blodplatederivert vekstfaktor-reseptor (PDGFR) gen-rearrangering.

- voksne pasienter med avansert hypereosinofilt syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukemi (KEL) med FIP1L1-PDGFRα rearrangering.

- behandling av voksne pasienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), og hos voksne pasienter med tilbakevendende og/eller metastatisk DFSP som ikke er egnet for kirurgi.

Effekten av imatinib på utfallet av beinmargstransplantasjon er ikke kjent.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

Dosering ved KML hos voksne pasienter

Anbefalt dose av imatinib er 400 mg/dag til voksne pasienter med KML i kronisk fase. KML i kronisk fase er definert ved at følgende kriterier er møtt: blastceller < 15 % i blod og beinmarg, perifere basofile celler i blod < 20 %, trombocytter > 100 x 10^9/l.

Anbefalt dose av imatinib er 600 mg/dag for voksne pasienter i akselerert fase. Akselerert fase er definert ved tilstedeværelse av noen av følgende: blastceller ≥ 15 %, men < 30 % i blod eller beinmarg, blastceller pluss promyelocytter ≥ 30 % i blod eller beinmarg (under forutsetning av < 30 % blastceller), perifere basofile celler i blod ≥ 20 %, trombocytter < 100 x 10^9/l uavhengig av behandling.

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

Behandlingsvarighet: I kliniske studier ble behandling med imatinib fortsatt til sykdomsprogresjon. Effekten av å avslutte behandlingen etter at en fullstendig cytogenisk respons er oppnådd er ikke undersøkt.

Doseøkninger fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg hos pasienter med sykdom i kronisk fase, eller fra 600 mg eller maksimum 800 mg (gitt som 400 mg to ganger daglig) hos pasienter i akselerert fase eller med blastkrise kan vurderes ved fravær av alvorlige bivirkninger og alvorlig ikke-leukemirelatert nøytropeni eller trombocytopeni ved følgende situasjoner: sykdomsprogresjon (ved enhver tid); mangel på tilfredsstillende hematologisk respons etter minst 3 måneders behandling, mangel på cytogenisk respons etter 12 måneders behandling eller tap av tidligere oppnådd hematologisk og/eller

cytogenisk respons. På grunn av mulig forhøyet forekomst av bivirkninger ved høyere dosering, bør pasienter følges opp nøye etter doseøkning.

Dosering ved KML hos barn

Dosering hos barn bør baseres på kroppens overflateareal (mg/m^2). Dosen på 340 mg/m^2 daglig er anbefalt til barn med KML i kronisk fase og fremskreden fase (total dose på 800 mg skal ikke overskrides). Behandlingen kan gis som én daglig dose eller den daglige dosen kan deles i to administreringer - én morgen og én kveld. Doseanbefalingene er pr. i dag basert på et lite antall pediatriske pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Det er ingen erfaring med behandling av barn under 2 år.

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

Dosering ved Ph+ ALL hos voksne pasienter

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

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

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

Dosering ved Ph+ ALL hos barn

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

Dosering ved MDS/MPD

Anbefalt dose av imatinib er 400 mg/dag til voksne pasienter med MDS/MPD.

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

Dosering ved HES/KEL

Anbefalt dose av imatinib er 100 mg/dag til voksne pasienter med HES/KEL.

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

Behandlingen bør fortsette så lenge pasienten har nytte av den.

Dosering ved DFSP

Anbefalt dose av imatinib er 800 mg/dag til voksne pasienter med DFSP.

Dosejusteringer ved bivirkninger

Ikke-hematologiske bivirkninger

Dersom det oppstår en alvorlig ikke-hematologisk bivirkning under behandlingen med imatinib, må behandlingen seponeres inntil bivirkningen forsvinner. Behandlingen kan deretter gjenopptas, avhengig av den initielle alvorlighetsgraden av bivirkningen.

Dersom bilirubin forhøyes > 3 x øvre normalgrense ("institutional upper limit for normal" (IULN)) eller levertransaminaser forhøyes > 5 x IULN, bør imatinib seponeres inntil bilirubinnivåene har gått tilbake til < 1,5 x IULN og transaminasenivåene til < 2,5 x IULN. Behandlingen med imatinib kan deretter fortsette med en redusert daglig dose. Hos voksne bør dosen reduseres fra 400 mg til 300 mg eller fra 600 mg til 400 mg, eller fra 800 mg til 600 mg, og hos barn fra 340 til 260 mg/m^2/dag.

Hematologiske bivirkninger

Ved alvorlig nøytropeni eller trombocytopeni anbefales en dosereduksjon eller opphold i behandlingen som angitt i tabellen under.

Dosejusteringer ved nøytropeni og trombocytopeni:

HES/KEL (startdose 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer imatinib inntil ANC ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen).
KML i kronisk fase, MDS/MPD (startdose 400 mg) HES/CEL (ved dosen 400mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer imatinib inntil ANC er ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter til < 50 x 10^9/l, gjenta trinn 1 og gjenoppta behandlingen med imatinib med en redusert dose på 300 mg.
Pediatrisk KML i kronisk fase (ved dosering 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter < 50 x 10^9/l	1. Seponer imatinib inntil ANC er ≥ 1,5 x 10^9/l og trombocytter er ≥ 75 x 10^9/l. 2. Gjenoppta behandlingen med imatinib med tidligere dose (dvs. før den alvorlige reaksjonen). 3. Ved tilbakefall av ANC til < 1,0 x 10^9/l og/eller trombocytter til < 50 x 10^9/l, gjenta trinn 1 og gjenoppta imatinib med redusert dose på 260 mg/m^2.
KML i akselerert fase	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l	1 Sjekk om cytopenien er relatert til

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

Spesielle populasjoner

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

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

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

Klassifisering av nedsatt leverfunksjon:

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

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

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

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

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

For pasienter (barn) som ikke er i stand til å svelge kapslene, kan innholdet i kapselen løses i et glass med enten vann eller eplejuice.

Da dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet, og potensiell risiko for humane fostre er ukjent, bør kvinner i fruktbar alder rådes til å håndtere kapselinnholdet med forsiktighet og unngå kontakt med hud eller øyne samt inhalasjon, dersom kapslene åpnes (se pkt. 4.6). Hendene bør vaskes umiddelbart etter at åpne kapsler er håndtert.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Hypotyreose

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

Hepatotoksisitet

Imatinib metaboliseres hovedsakelig i leveren, og kun 13 % utskilles via nyrene. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (lett, moderat eller alvorlig) bør perifere blodtellinger og leverenzymer monitoreres nøye (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2).

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

Væskeretensjon

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

Pasienter med hjertesykdom

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

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

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

Gastrointestinal blødning

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

Tumorlysesyndrom

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

Fototoksisitet

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

Laboratorieprøver

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

Det har vært rapportert tilfeller av veksthemming hos barn og prepubertale som bruker imatinib. I en observasjonsstudie hos den pediatriske KML-populasjonen ble det rapportert en statistisk signifikant reduksjon (men med usikker klinisk relevans) i standardavviksscore for median høyde etter 12 og 24 måneders behandling i to små subgrupper uavhengig av pubertal status og alder. Det anbefales derfor en nøye monitorering av barns vekst under behandling med imatinib (se pkt. 4.8).

Hepatitt B-reaktivering

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

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

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

Trombotisk mikroangiopati

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

Hjelpestoffer

Laktose, vannfri

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

Natrium

Imatinib 100 mg kapsler inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, det vil si praktisk talt "natriumfritt".

Imatinib 400 mg kapsler inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per kapsel, det vil si praktisk talt "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Virkestoffer som kan **øke** plasmakonsentrasjonen av imatinib:

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

Virkestoffer som kan **redusere** plasmakonsentrasjonen av imatinib:

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

Virkestoffer som kan få endret sin plasmakonsentrasjon av imatinib

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder

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

Graviditet

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

Amming

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

Fertilitet

Ikke-kliniske studier viste ingen påvirkning på fertiliteten til hann- og hunnrotter, selv om effekter på reproduksjonsparametere ble observert (se pkt. 5.3). Det er ikke utført studier hos pasienter som bruker imatinib for å undersøke effekten på fertiliteten og spermatogenesen. Pasienter som er bekymret for fertiliteten under behandling med imatinib, bør rådføre seg med legen sin.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

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

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

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

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

Diverse bivirkninger som pleural effusjon, ascites, lungeødem og rask vektøkning med eller uten overflatiske ødemer, kan gis fellesbetegnelsen ”væskeretensjon”. Disse bivirkningene kan vanligvis

håndteres ved å avbryte behandlingen med imatinib midlertidig, og med diuretika og andre hensiktsmessig støttende tiltak. Noen av disse bivirkningene kan imidlertid være alvorlige eller livstruende, og flere pasienter med blastkrise døde med en kompleks klinisk historie av pleural effusjon, kongestiv hjertesvikt og nyresvikt. Det ble ikke gjort noen spesielle funn vedrørende sikkerhet i kliniske studier med barn.

Bivirkninger

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

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

Bivirkninger med frekvenser er oppgitt i tabell 1.

Tabell 1 Oppsummering av bivirkninger i tabellform

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitt, pneumoni[1], sinusitt, cellulitt, øvre luftveisinfeksjoner, influensa, urinveisinfeksjon, gastroenteritt, sepsis
Sjeldne:	Soppinfeksjon
Ikke kjent:	Hepatitt B-reaktivering*
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	
Sjeldne:	Tumorlysesyndrom
Ikke kjent:	Tumorblødning/tumornekrose*
Forstyrrelser i immunsystemet	
Ikke kjent:	Anafylaktisk sjokk*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Nøytropeni, trombocytopeni, anemi
Vanlige:	Pancytopeni, febril nøytropeni
Mindre vanlige:	Trombocytemi, lymfopeni, beinmargsdepresjon, eosinofili, lymfadenopati
Sjeldne:	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Anoreksi
Mindre vanlige:	Hypokalemi, økt appetitt, hypofosfatemi, nedsatt appetitt, dehydrering, urinsyregikt, hyperurikemi, hyperkalsemi, hyperglykemi, hyponatremi
Sjeldne:	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige:	Insomni
Mindre vanlige:	Depresjon, nedsatt libido, angst

Sjeldne:	Forvirring
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Hodepine[2]
Vanlige:	Svimmelhet, parestesi, smaksforstyrrelser, hypoestesi
Mindre vanlige:	Migrene, somnolens, synkope, perifer nevropati, hukommelsessvikt, isjias, restless leg syndrom, tremor, hjerneblødning
Sjeldne:	Økt intrakranielt trykk, kramper, optikusnevritt
Ikke kjent:	Cerebralt ødem*
Øyesykdommer	
Vanlige:	Ødem i øyelokk, økt tåresekresjon, konjunktival blødning, konjunktivitt, tørre øyne, uklart syn
Mindre vanlige:	Øyeirritasjon, øyesmerter, orbitalt ødem, skleral blødning, retinal blødning, blefaritt, makulaødem
Sjeldne:	Katarakt, glaukom, papillødem
Ikke kjent:	Vitreusblødning*
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige:	Vertigo, tinnitus, tap av hørsel
Hjertesykdommer	
Mindre vanlige:	Palpitasjoner, takykardi, kongestiv hjertesvikt[3], lungeødem
Sjeldne:	Arytmi, atriell fibrillasjon, hjertestans, hjerteinfarkt, angina pectoris, perikardial effusjon
Ikke kjent	Perikarditt*, hjertetamponade*
Karsykdommer[4]	
Vanlige:	Rødme, blødning
Mindre vanlige:	Hypertensjon, hematom, subduralt hematom, perifer kuldefornemmelse, hypotensjon, Raynauds fenomen
Ikke kjent:	Trombose/emboli*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige:	Dyspné, epistakse, hoste
Mindre vanlige:	Pleural effusjon[5], faryngolaryngal smerte, faryngitt
Sjeldne:	Plevrittisk smerte, pulmonal fibrose, pulmonal hypertensjon, pulmonal blødning
Ikke kjent:	Akutt respirasjonssvikt[11]*, interstitiell lungesykdom*
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Kvalme, diaré, brekninger, dyspepsi, abdominal smerte[6]
Vanlige:	Flatulens, abdominal distensjon, gastroøsofageal refluks, obstipasjon, munntørrhet, gastritt
Mindre vanlige:	Stomatitt, sår i munnen, gastrointestinal blødning[7], raping, melena, øsofagitt, ascites, magesår, hematemese, keilitt, dysfagi, pankreatitt

Sjeldne:	Kolitt, ileus, inflammatorisk tarmsykdom
Ikke kjent:	Ileus/intestinal obstruksjon*, gastrointestinal perforasjon*, divertikulitt*, vaskulær ektasi i antrum (GAVE)*
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Økte leverenzymer
Mindre vanlige:	Hyperbilirubinemi, hepatitt, gulsott
Sjeldne:	Leversvikt[8], levernekrose
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Periorbitalt ødem, dermatitt/eksem/utslett
Vanlige:	Kløe, ødem i ansiktet, tørr hud, erytem, alopesi, nattesvette, fotosensitivitetsreaksjoner
Mindre vanlige:	Utslett med pustel, kontusjon, økt svetting, urtikaria, ekkymose, økt tendens til blåmerker, hypotrikose, hypopigmentering i hud, eksfoliativ dermatitt, onychoclasis, follikulitt, petekkier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering i hud, bulløs erupsjon, pannikulitt (inkludert knuterosen (erythema nodosum))
Sjeldne:	Akutt febril nøytrofil dermatose (Sweets syndrom), misfarging av negler, angioødem, vesikulært utslett, erythema multiforme, leukocytoklastisk vaskulitt, Stevens-Johnsons syndrom, akutt generalisert eksantematisk pustulose (AGEP), pemfigus*
Ikke kjent:	Palmar-plantar erytrodysestesi syndrom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toksisk epidermal nekrolyse*, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*, pseudoporfyri*
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Muskelspasmer og kramper, smerter i muskel-skjelett inkludert myalgi[9], artralgi, skjelettsmerter[10]
Vanlige:	Hovne ledd
Mindre vanlige:	Ledd- og muskelstivhet, osteonekrose*
Sjeldne:	Muskelsvakhet, artritt, rabdomyolyse/myopati
Ikke kjent:	Veksthemming hos barn*
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige:	Nyresmerter, hematuri, akutt nyresvikt, økt vannlatingsfrekvens
Ikke kjent:	Kronisk nyresvikt
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	
Mindre vanlige:	Gynekomasti, erektil dysfunksjon, menoragi, uregelmessig menstruasjon, seksuell dysfunksjon, smerter i brystvortene, forstørrete bryster, ødem i scrotum
Sjeldne:	Blødende corpus luteum/blødende ovariecyste
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Væskeretensjon og ødem, fatigue (tretthet)
Vanlige:	Svakhet, pyreksi, anasarca, frysninger, stivhet

Mindre vanlige:	Brystsmerter, utilpasshet
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vektøkning
Vanlige:	Vektreduksjon
Mindre vanlige:	Økt kreatinin i blod, økt kreatinfosfokinase i blod, økt laktatdehydrogenase i blod, økt alkalisk fosfatase i blod
Sjeldne:	Økt amylase i blod

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

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

6+7 Abdominale smerter og gastrointestinal blødning er observert hyppigere hos pasienter med GIST.

8 Enkelte fatale tilfeller av leversvikt og levernekrose er rapportert.

9 Smerter i muskel-skjelett under behandling med imatinib eller etter avsluttet behandling er observert etter markedsføring.

10 Smerter i muskel og skjelett og relaterte hendelser er observert hyppigere hos pasienter med KML enn hos pasienter med GIST.

11 Fatale tilfeller er rapportert hos pasienter med avansert sykdom, alvorlige infeksjoner, alvorlig nøytropeni og andre samtidige, alvorlige tilstander.

Unormale laboratorieprøver

Hematologi

Cytopeni ved KML, spesielt nøytropeni og trombocytopeni har vært et ensartet funn i alle studier, og det ser ut til at forekomsten øker med høye doser ≥ 750 mg (fase I studie). Forekomsten av cytopeni var imidlertid også klart avhengig av sykdommens stadium, frekvensen av grad 3 eller 4 nøytropeni (ANC < 1,0 x 10^9/l) og trombocytopeni (trombocytter < 50 x 10^9/l) som var mellom 4 og 6 ganger høyere ved blastkrise og akselerert fase (59–64 % og 44–63 % ved henholdsvis nøytropeni og trombocytopeni) sammenlignet med KML i kronisk fase hos nylig diagnostiserte pasienter (16,7 % nøytropeni og 8,9 % trombocytopeni). Ved nylig diagnostisert KML i kronisk fase ble grad 4 nøytropeni (ANC < 0,5 x 10^9/l) og trombocytopeni (trombocytter <10 x 10^9/l) observert hos henholdsvis 3,6 % og < 1 % av pasientene. Median varighet av episodene med nøytropeni og trombocytopeni varierte vanligvis fra henholdsvis 2 til 3 uker og 3 til 4 uker. Disse bivirkningene kan vanligvis håndteres med enten en dosereduksjon eller et opphold i behandlingen med imatinib, men kan i sjeldne tilfeller føre til permanent seponering av behandlingen. De vanligste toksiske effektene hos barn med KML var grad 3 eller grad 4 cytopeni som omfattet nøytropeni, trombocytopeni og anemi. Slike hendelser forekommer vanligvis i løpet av de første behandlingsmånedene.

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

Biokjemi

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

Det har vært tilfeller av cytolytisk og kolestatisk hepatitt og leversvikt, enkelte med dødelig utgang, inkludert en pasient som fikk paracetamol i høye doser.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hepatitt B-reaktivering

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

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

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

Voksen populasjon

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Ved overdosering bør pasienten overvåkes og få egnet støttebehandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, BCR-ABL-tyrosinkinasehemmere, ATC-kode: L01EA01

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

Imatinib er også en inhibitor av tyrosinkinasereseptor på blodplatederivert vekstfaktor (PDGF), PDGF-R, og hemmer PDGF-medierte cellulære hendelser. Konstitutiv aktivering av PDGF-reseptoren eller Abl protein-tyrosinkinaser, som en følge av fusjon til ulike partnerproteiner eller konstitutiv produksjon av PDGF, har vært implisert i patogenesen av MDS/MPD, HES/KEL og DFSP. Imatinib hemmer signalisering og proliferasjon av celler som styres av feilregulert PDGFR og Abl-kinaseaktivitet.

Kliniske studier av kronisk myelogen leukemi

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

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

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

Kronisk fase, nylig diagnostisert: Denne fase III studien hos voksne pasienter sammenlignet behandling med enten kun imatinib eller en kombinasjon av interferon-alfa (IFN) og cytarabin (Ara-C). Pasienter som viste mangel på respons (mangel på komplett hematologisk respons (CHR) ved 6 måneder, økt WBC, ingen major cytogenetisk respons (MCyR) ved 24 måneder), tap av respons (tap av CHR eller MCyR) eller alvorlig intoleranse mot behandling ble tillatt å krysse over til den alternative behandlingsgruppen. I imatinib-gruppen ble pasienter behandlet med 400 mg daglig. I INF-gruppen ble pasientene behandlet med en måldose av på 5 MIE/m^2/dag IFN subkutant i kombinasjon med subkutan Ara-C 20 mg/ m^2/dag i 10 dager/måned.

Totalt 1106 pasienter ble randomisert, 553 i hver gruppe. Baseline-kjennetegn var velbalansert mellom de to gruppene. Medianalderen var 51 år (variasjonsbredde 18-70 år), med 21,9 % av pasientene ≥ 60 år. Det var 59 % menn og 41 % kvinner; 89,9 % hvite og 4,7 % svarte pasienter. Syv år etter at den siste pasienten hadde blitt rekruttert var median varighet av førstelinjebehandling henholdsvis 82 og 8 måneder i imatinib- og IFN-gruppene. Median varighet av andrelinjebehandling med imatinib var 64 måneder. Samlet sett var den leverte gjennomsnittlige daglige dosen 406 ± 76 mg hos pasienter som mottok imatinib som førstelinjebehandling. Det primære effektendepunktet for studien er progresjonsfri overlevelse. Progresjon ble definert ved tilstedeværelse av en av følgende hendelser: progresjon til akselerert fase eller blastkrise, død, tap av CHR eller MCyR, eller hos pasienter som ikke oppnådde en CHR, en økning i WBC til tross for hensiktsmessig terapeutisk behandling. Major cytogenetisk respons, hematologisk respons, molekylær respons (evaluering av minimal residualsykdom), tid til akselerert fase eller blastkrise og overlevelse er hovedsakelige sekundære endepunkt. Responsdata er vist i tabell 2.

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

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

* p<0,001, Fischers eksakt test
** molekylær respons-prosent er basert på tilgjengelige prøver

Hematologisk respons-kriterier (alle responsene skal bekreftes etter ≥ 4 uker):
WBC < 10 x 10^9/l, trombocytter < 450 x 10^9/l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blastceller og promyelocytter i blod, basofile celler < 20 %, ingen ekstramedullær sykdom

Cytogenetisk respons-kriterier: komplett (0 % Ph+ metafaser), partiell (1–35 %), liten (36–65 %) eller minimal (66–95 %). En major respons (0–35 %) kombinerer både komplett og partiell respons.

Major molekylær respons-kriterier: i den perifere blodreduksjonen på ≥ 3 logaritmer i andel av Bcr-Abl transkripsjon (målt med sanntids kvantitativ revers-transkriptase-PCR analyse) over en standardisert baseline.

Omfanget av komplett hematologisk respons, major cytogenetisk respons og komplett cytogenetisk respons ved førstelinjebehandling var estimert ved bruk av Kaplan-Meier metode, der ikke-respons ble korrigert ved dato for siste undersøkelse. Ved å bruke denne metoden, forbedret de estimerte kumulative responsratene for førstelinjebehandling med imatinib fra 12 måneder med terapi til 84 måneder med terapi som følgende: CHR fra 96,4 % til 98,4 % og CCyR fra 69,5 % til 87,2 %, henholdsvis.

Med 7 års oppfølgning var det 93 (16,8 %) tilfeller av progresjon i imatinib-gruppen: 37 (6,7 %) involverte progresjon til akselerert fase / blastkrise, 31 (5,6 %) tap av MCyR, 15 (2,7 %) tap av CHR eller økning i WBC, og 10 (1,8 %) dødsfall urelaterte til KML. Derimot var det 165 (29,8 %) hendelser i IFN+Ara-C-gruppen, hvorav 130 hendelser oppstod under førstelinjebehandling med IFN+Ara-C.

Den estimerte raten av pasienter uten progresjon til akselerert fase eller blastkrise ved 84 måneder var signifikant høyere i imatinib-gruppen sammenlignet med IFN-gruppen (92,5 % kontra 85,1 %, $p < 0,001$). Den årlige raten av progresjon til akselerert fase eller blastkrise ble redusert med behandlingstiden og var mindre enn 1 % årlig i det fjerde og femte året. Den estimerte raten av progresjonsfri overlevelse ved 84 måneder var 81,2 % for imatinib-gruppen og 60,6 % i kontroll-gruppen ($p < 0,001$). Den årlige raten av progresjon for enhver type av imatinib ble også redusert over tid.

Totalt døde henholdsvis 71 (12,8 %) og 85 (15,4 %) pasienter i imatinib- og IFN+Ara-C-gruppene. Ved 84 måneder var den estimerte totale overlevelsen henholdsvis 86,4 % (83, 90) kontra 83,3 % (80, 87) i de randomiserte imatinib og IFN+Ara-C-gruppene (p=0,073, log-rank test). Dette tid-til-hendelse endepunktet er sterkt påvirket av høy cross-over rate fra IFN+Ara-C til imatinib. Effekten av imatinib-behandling på overlevelse i kronisk fase ved nylig diagnostisert KML har blitt ytterligere evaluert i en retrospektiv analyse av imatinib-data rapportert ovenfor med primær data fra en annen fase III studie ved bruk av IFN+Ara-C (n=325) i et identisk regime. I denne retrospektive analysen ble det påvist at imatinib er overlegen over IFN+Ara-C i total overlevelse ($p < 0,001$); innen 42 måneder hadde 47 (8,5 %) imatinib-pasienter og 63 (19,4 %) IFN+Ara-C-pasientene dødd.

Graden av cytogenetisk respons og molekylær respons hadde en tydelig effekt på langsiktige utfall hos imatinib-pasienter. Mens et estimat på 96 % (93 %) av pasientene med CCyR (PCyR) ved 12 måneder ikke hadde progresjon til akselerert fase / blastkrise ved 84 måneder, var det kun 81 % av pasientene uten MCyR ved 12 måneder som ikke hadde progresjon til avansert KML ved 84 måneder ($p < 0,001$ totalt, p=0,25 mellom CCyR og PCyR). For pasienter med reduksjon i Bcr-Abl transkripsjon med minst 3 logaritmer ved 12 måneder, var sannsynligheten for å forbli progresjonsfri til akselerert fase / blastkrise 99 % ved 84 måneder. Lignende resultat ble funnet basert på en 18-måneders landemerkeanalyse.

I denne studien var doseøkninger tillatt fra 400 mg daglig til 600 mg daglig, og videre fra 600 mg daglig til 800 mg daglig. Etter 42 måneder av oppfølgning, opplevde 11 pasienter et bekreftet tap (innen 4 uker) av cytogenetisk respons. Av disse 11 pasientene, økte 4 pasienter dosen opp til 800 mg daglig, hvorav 2 fikk tilbake et cytogenetisk respons (1 delvis og 1 komplett, sistnevnte oppnådde også molekylær respons). Kun 1 av de 7 pasientene som ikke økte dosen fikk tilbake et komplett cytogenetisk respons. Prosentdelen av bivirkninger var høyere hos de 40 pasientene der dosen var økt til 800 mg daglig sammenlignet med populasjonen av pasienter innen doseøkning (n=551). De mest hyppige bivirkningene inkluderte gastrointestinale blødninger, konjunktivitt og økte transaminaser eller bilirubin. Andre bivirkninger ble rapportert med lavere eller uforandret frekvens.

Kronisk fase, mislykket interferon-terapi: 532 voksne pasienter ble behandlet med en startdose på 400 mg. Pasientene ble fordelt i tre hovedkategorier: manglende hematologisk respons (29 %), manglende cytogenetisk respons (35 %), eller intoleranse til interferon (36 %). Pasienter hadde tidligere mottatt IFN-behandling i median 14 måneder med doser $\geq 25 \times 10^6$ IE/uke og var alle i sen kronisk fase, med en median tid fra diagnose på 32 uker. Den primære effektvariabelen på studien var graden av major cytogenetisk respons (komplett pluss partiell respons, 0 til 35 % Ph+ metafaser i beinmarg).

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

Akselerert fase: 235 voksne pasienter med sykdom i akselerert fase ble inkludert. De første 77 pasientene ble startet på 400 mg, og protokollen ble senere endret for å tillate høyere dosering og de gjenværende 158 pasientene ble startet på 600 mg.

Den primære effektvariabelen var graden av hematologisk respons, rapportert som enten komplett hematologisk respons, ingen bevis på leukemi (dvs. fravær av blastceller i beinmarg og blod, men uten en normalisering av perifere blodverdier som ved en komplett respons) eller retur til KML i kronisk fase. En bekreftet hematologisk respons ble oppnådd hos 71,5 % av pasientene (tabell 3).

Det er viktig å merke at 27,7 % av pasientene også oppnådde en major cytogenetisk respons, som var komplett hos 20,4 % (bekreftet 16 %) av pasientene. For pasienter som ble behandlet med 600 mg, var nåværende estimater for median progresjonsfri overlevelse og total overlevelse henholdsvis 22,9 og 42,5 måneder.

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

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

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

Tabell 3 Respons i KML studier hos voksne

	Studie 0110 37-måneders data Kronisk fase, mislykket IFN terapi (n=532)	Studie 0109 40,5-måneders data Akselerert fase (n=235)	Studie 0102 38-måneders data Myelogen blastkrise (n=260)
	% av pasienter ($KI_{95\%}$)		
Hematologisk respons[1]	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2-36,8)
Komplett hematologisk respons (CHR)	95 %	42 %	8 %
Ingen tegn på leukemi (NEL)	Ikke relevant	12 %	5 %

Retur til kronisk fase (RTC)	Ikke relevant	17 %	18 %
"Major" cytogenetisk respons[2]	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2–20,4)
Komplett	53 %	20 %	7 %
(Bekreftet[3]) [95 % KI]	(43 %) [38,6-47,2]	(16 %) [11,3-21,0]	(2 %) [0,6-4,4]
Partiell	12 %	7 %	8 %

[1] Kriterier for hematologisk respons (all respons skal bekreftes etter ≥ 4 uker):
CHR: Studie 0110 [WBC < 10 x 10^9/l, trombocytter < 450 x 10^9/l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blastceller og promyelocytter i blod, basofile celler < 20 %, ingen ekstramedullær sykdom] og i studier 0102 og 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocytter ≥ 100 x 10^9/l, ingen blastceller i blod, blastceller i BM < 5 % og ingen ekstramedullær sykdom].

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

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

BM = beinmarg, PB = perifert blod

[2] Kriterier for cytogenetisk respons:
En "major" respons omfatter både komplett og partiell respons: Komplett (0 % Ph+ metafaser), partiell (1–35 %).

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

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

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

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

Kliniske studier av Ph+ ALL

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

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

Tabell 4 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib

Studie ADE10	
Pre-fase	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalt, dag 1
Remisjonsinduksjon	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 time), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 time) dag 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., dag 22-25, 29-32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oral, dag 1-20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-5

Studie AAU02	
Induksjons-behandling (*de novo* Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m^2 oral, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 oral, dag 1-28; MTX 15 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1, 8, 15, 22
Konsoliderings-behandling (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m^2 hver 12. time i.v.(3 timer), dag 1-4; Mitoksantron 10 mg/m^2 i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekalt, dag 1
Studie ADE04	
Pre-fase	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intratekalt, dag 1
Induksjons-behandling I	DEX 10 mg/m^2 oral, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m^2 i.v., dag 6-7, 13-14
Induksjons-behandling II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 time), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, dag 26-46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/m^2 oral, dag1-5; Vindesin 3 mg/m^2 i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1; Etoposid 250 mg/m^2 i.v. (1 time) dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 5
Studie AJP01	
Induksjons-behandling	CP 1.2 g/m^2 i.v. (3 timer), dag 1;

	Daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 time), dag 1-3; VCR 1,3 mg/m^2 i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m^2/dag oral
Konsoliderings-behandling	Vekslende kjemoterapibehandling: høydose kjemoterapi med MTX 1 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, og Ara-C 2 g/m^2 i.v. (hver 12. time), dag 2-3, for 4 sykluser
Vedlikehold	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m^2 oral, dag 1-5
Studie AUS01	
Induksjons-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 timer, hver 12. time), dag 1-3; VCR 2 mg i.v., dag 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 timer), dag 4; DEX 40 mg/dag på dag 1-4 og 11-14, vekslende med MTX 1 g/m^2 i.v. (24 timer), dag 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 timer, hver 12. time), dag 2-3 (totalt 8 behandlingsrunder)
Vedlikehold	VCR 2 mg i.v. hver måned i13 måneder; Prednisolon 200 mg oral, 5 dager per måned i 13 måneder
Alle behandlingsregimer inkluderer administrering av steroider for CNS profylakse.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametason; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenøs	

Pediatriske pasienter: I studie I2301 ble totalt 93 barn, ungdom og unge voksne pasienter (i alderen 1 til 22 år) med Ph+ ALL inkludert i en åpen, multisenter, kohort-sekvensiell, ikke-randomisert fase III studie. Disse ble behandlet med imatinib (340 mg/m^2/dag) i kombinasjon med intensiv kjemoterapi etter induksjonsbehandling. Imatinib ble gitt periodevis i kohorter 1-5, med økende varighet og tidligere start av imatinib fra kohort til kohort; kohort 1 fikk den laveste intensiteten og kohort 5 fikk den høyeste intensiteten av imatinib (lengst varighet i dager med kontinuerlig daglig imatinib-dosering i løpet av de første behandlingsrundene med kjemoterapi). Kontinuerlig daglig eksponering til imatinib tidlig i behandlingsrunden i kombinasjon med kjemoterapi blant kohort 5-pasienter (n=50) bedret 4-årig hendelsesfri overlevelse (”event-free survival” (EFS)) sammenlignet med historiske kontroller (n=120), som fikk standard kjemoterapi uten imatinib (henholdsvis 69,6 % vs. 31,6 %). Estimert 4-årig OS blant kohort 5-pasienter var 83,6 % sammenlignet med 44,8 % hos de historiske kontrollene. Totalt 20 av 50 (40 %) pasienter i kohort 5 fikk hematopoetisk stamcelletransplantasjon.

Tabell 5 Kjemoterapi brukt i kombinasjon med imatinib i studie I2301

Konsolideringsblokk 1 (3 uker)	VP-16 (100 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m^2/dag, i.v.): dag 1-5 MESNA (360 mg/m^2/dose q3t, x 8 doser/dag, i.v.): dag 1-5 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): dag 6-15 eller inntil ANC > 1500 post nadir IT Metotreksat (aldersjustert): KUN dag 1

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

	DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dag 1-7 og 15-21
Intensiveringsblokk 2 (9 uker)	Metotreksat (5 g/m^2 over 24 timer, i.v.): dag 1 og 15 Leukovorin (75 mg/m^2 ved time 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2, 3, 16 og 17 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1 og 22 VP-16 (100 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): dag 27-36 eller inntil ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12t, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, i.m.): dag 44
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 1–4	Metotreksat (5 g/m^2 over 24 timer, i.v.): dag 1 Leukovorin (75 mg/m^2 ved time 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. eller PO q6t x 6 doser)iii: dag 2 og 3 Trippel IT-behandling (aldersjustert): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dag 8-28 Metotreksat (20 mg/m^2/uke, PO): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m^2, i.v.): dag 29-33 MESNA i.v. dag 29-33 G-CSF (5 μg/kg, s.c.): dag 34-43
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 5	Kranial bestråling (kun blokk 5) 12 Gy i 8 fraksjoner for alle pasienter som er CNS1 og CNS2 ved diagnose 18 Gy i 10 fraksjoner for pasienter som er CNS3 ved diagnose VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dag 11-56 (Tilbakehold av 6-MP i løpet av de 6-10 dagene med kranial bestråling fra dag 1 av Syklus 5. Oppstart av 6-MP 1. dag etter kranial bestråling var avsluttet.)

	Metotreksat (20 mg/m^2/uke, PO): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Vedlikehold (8-ukers syklus) Syklus 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, PO): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/dag, PO): dag 1-56 Metotreksat (20 mg/m^2/uke, PO): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocytt kolonistimulerende faktor, VP-16 = etoposid, i.v. = intravenøs, s.c. = subkutan, IT = intratekal, PO = peroral, i.m. = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA = 2-merkaptoetansulfonatnatrium iii = eller inntil metotreksatnivå er < 0,1 mikroM, q6t = hver 6. time, Gy = Gray.

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

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

Kliniske studier på MDS/MPD

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

Et observasjonsregister (studie L2401) ble utført for å samle inn langtids sikkerhet- og effektdata hos pasienter som lider av myeloproliferative neoplasmer med PDGFR-β rearrangering og som ble behandlet med imatinib. De 23 pasientene som ble inkludert i dette registeret fikk en median daglig dose med imatinib på 264 mg (100 til 400 mg) i en median varighet på 7,2 år (0,1 til 12,7 år). Siden dette er et observasjonsregister var hematologiske, cytogenetiske og molekylære data tilgjengelige for vurdering for henholdsvis 22, 9 og 17 av de 23 inkluderte pasientene. Ved bruk av en konservativ tilnærming hvor det antas at pasienter med manglende data er non-respondere, var CHR observert hos 20/23 (87 %) pasienter, CCyR hos 9/23 (39,1 %) pasienter og MR hos 11/23 (47,8 %) pasienter. Når responsraten kalkuleres ut i fra pasienter med minst en gyldig vurdering var responsraten for CHR, CCyR og MR henholdsvis 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) og 11/17 (64,7 %).

I tillegg ble det rapportert om 24 pasienter med MDS/MPD i 13 publikasjoner. 21 pasienter ble behandlet med 400 mg imatinib daglig, mens de andre 3 pasientene fikk lavere doser. Hos 11 pasienter ble PDGFR gen-rearrangering oppdaget. Av disse oppnådde 9 CHR og en PHR. Pasientenes alder varierte fra 2 til 79 år. I en nylig publikasjon forelå det oppdatert informasjon om at 6 av de

11 pasientene fortsatt var i cytogenetisk remisjon (32-38 måneder). Den samme publikasjonen rapporterte om langtids oppfølgingsdata fra 12 MDS/MPD pasienter med PDGFR gen-rearrangering (5 pasienter fra studie B2225). Disse pasientene fikk imatinib i median 47 måneder (24 dager – 60 måneder). For 6 av pasientene har oppfølgingen nå pågått i over 4 år. 11 pasienter oppnådde rask CHR; 10 hadde fullstendig fravær av cytogenetiske abnormaliteter og en reduksjon eller fullstendig fravær av fusjontranskripter målt med RT-PCR. Hematologisk og cytogenetisk respons har vært opprettholdt for henholdsvis median 49 måneder (19-60) og 47 måneder (16-59). Total overlevelse er 65 måneder etter diagnose (25-234). Generelt sett forårsaker imatinib ingen forbedring hos pasienter uten den genetiske translokasjonen.

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

Kliniske studier på HES/KEL

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

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

Kliniske studier på DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk til imatinib

Farmakokinetikken til imatinib er undersøkt i et doseområde fra 25 til 1000 mg. Den farmakokinetiske plasmaprofilen ble analysert ved dag 1 og enten ved dag 7 eller dag 28, når plasmakonsentrasjonene hadde nådd "steady-state".

Absorpsjon

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon

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

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

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

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

Eliminasjon

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

Farmakokinetiske forhold i plasma

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

Populasjonsfarmakokinetikk

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

Farmakokinetiske forhold hos barn

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

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

Nedsatt organfunksjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

Flerdose-toksisitetsstudier viste milde til moderate hematologiske forandringer hos rotter, hunder og aper, samt beinmargsforandringer hos rotter og hunder.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Det ble observert papillomer/karsinomer på forhud/klitoris ved doser fra 30 mg/kg/dag og oppover, som tilsvarer tilnærmet 0,5 eller 0,3 ganger daglig eksponering hos menneske (basert på AUC) ved dosering på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 0,4 ganger daglig eksponering hos barn (basert på AUC) ved 340 mg/m^2/dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Nyreadenomer/-karsinomer, papillomer i urinblære og urinrør, adenokarsinomer i tynntarm, adenomer i paratyreoideakjertlene, benigne og maligne medullære tumorer i binyrene og non-glandulære karsinomer/papillomer i mage ble observert ved 60 mg/kg/dag, som tilsvarer ca. 1,7 eller 1 ganger daglig eksponering hos menneske (basert på AUC) ved henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 1,2 ganger daglig eksponering hos barn (basert på AUC) ved 340 mg/m^2 /dag. Den høyeste observerte dosen uten negativ effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

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

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

Virkestoffet imatinib utviser en miljørisiko for sediment organismer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselen inneholder:

Laktose, vannfri
Krysspovidon (type B)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskallet:

Gelatin
Jernoksid, rød (E172)
Jernoksid, gul (E172)
Titandioksid (E171)
Natriumlaurylsulfat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25ºC.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC-Aluminium blisterpakninger

100 mg:

Pakningene inneholder 20, 60, 120 og 180 kapsler.

400 mg:

Pakningene inneholder 10, 30 og 90 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Cipla Europe NV
De Keyserlei 58-60, Box-19,
2018 Antwerpen,
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

100 mg: 14-10055
400 mg: 14-10056

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12.06.2015
Dato for siste fornyelse: 01.05.2020

10. OPPDATERINGSDATO

21.04.2023