

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imatinib Reig Jofre 100 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Bruna, runda (9 mm), bikonvexa tabletter med skåra på ena sidan och präglade med "I9AB 100 " på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imatinib Reig Jofre är indicerat för behandling av

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

Effekten av Imatinib Reig Jofre på utfallet av benmärgstransplantation har inte undersökts.

Imatinib Reig Jofre är indicerat för

- behandling av vuxna patienter med icke-resecerbara dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) och vuxna patienter med återkommande och/eller metastaserande DFSP som är olämpliga att operera.

Hos vuxna och barn baseras effekten av Imatinib Reig Jofre på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret och progressionsfri överlevnad vid KML, på hematologiskt och cytogenetiskt respons vid Ph+ ALL, MDS/MPD, på hematologisk respons vid HES/CEL. Erfarenheten av imatinib hos patienter med MDS/MPD förenat med rearrangemang PDGFR-genen är mycket begränsat (se avsnitt 5.1). Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta eller ökad överlevnad för dessa sjukdomar.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

En 400 mg-tablett (ej delbar) finns tillgänglig för doser om 400 mg eller högre (se Doseringsrekommendationen nedan).

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

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

Dosering vid KML hos vuxna i blastkris

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

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

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

Dosering vid KML hos barn

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

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

Dosering vid Ph+ ALL hos vuxna patienter

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

Behandlingsschema: Baserat på befintliga data har Imatinib Reig Jofre visat sig vara effektivt och säkert när det ges i dosen 600 mg/dag i kombination med kemoterapi i induktionsfas, konsoliderings- och underhållsfas av kemoterapi (se avsnitt 5.1) hos vuxna patienter med nydiagnosticerad Ph+ ALL. Längden på behandlingen med Imatinib Reig Jofre kan variera med

valt behandlingsprogram men längre exponering med Imatinib Reig Jofre har generellt gett bättre resultat.

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

Dosering vid Ph+ ALL hos barn

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

Dosering vid MDS/MPD

Den rekommenderade dosen Imatinib Reig Jofre är 400 mg dagligen för vuxna patienter med MDS/MPD.

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

Dosering vid HES/CEL

Den rekommenderade dosen Imatinib Reig Jofre är 100 mg dagligen för vuxna patienter med HES/CEL.

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

Behandling bör fortsätta så länge patienten har fortsatt nytta.

Dosering vid DFSP

Den rekommenderade dosen Imatinib Reig Jofre är 800 mg dagligen för vuxna patienter med DFSP.

Dosjustering för biverkningar

Icke-hematologiska biverkningar

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

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

Hematologiska biverkningar

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

Dosjustering vid neutropeni och trombocytopeni:

HES/CEL (startdos 100 mg)	ANC-värde < $1,0 \times 10^9/\text{l}$ och/eller trombocyter < $50 \times 10^9/\text{l}$	1. Sätt ut Imatinib Reig Jofre till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$. 2. Återuppta behandling med tidigare Imatinib Reig Jofre-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan).
---------------------------	--	--

MDS/MPD (startdos 400 mg) HES/CEL (vid dosen 400 mg)	ANC-värde $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	1. Sätt ut Imatinib Reig Jofre till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med tidigare Imatinib Reig Jofre-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta Imatinib Reig Jofre i reducerad dos om 300 mg.
KML i kronisk fas hos barn (vid dosen 340 mg/m ²)	ANC-värde $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$	1. Sätt ut Imatinib Reig Jofre till dess ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Återuppta behandling med tidigare Imatinib Reig Jofre-dos (d.v.s. innan allvarlig biverkan). 3. Om ANC återgår till $< 1,0 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 50 \times 10^9/l$, upprepa steg 1 och återuppta Imatinib Reig Jofre i reducerad dos om 260 mg/m².
KML i blastkris och Ph+ ALL (startdos 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk Imatinib Reig Jofre-dosen till 400 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 300 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt Imatinib Reig Jofre-behandlingen tills dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 300 mg.
KML i accelererad fas och blastkris hos barn (startdos 340 mg/m ²)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ och/eller trombocyter $< 10 \times 10^9/l$	1. Kontrollera om cytopenin är relaterad till leukemi (märgaspirat eller biopsi). 2. Om cytopenin inte är leukemirelaterad, sänk Imatinib Reig Jofre-dosen till 260 mg. 3. Om cytopenin kvarstår i 2 veckor, minska ytterligare till 200 mg. 4. Om cytopenin kvarstår i 4 veckor och fortfarande inte har samband med leukemin, avbryt Imatinib Reig Jofre-behandlingen tills dess ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocyter $\geq 20 \times 10^9/l$, och återuppta sedan behandlingen med 200 mg.

DFSP (vid 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l och/eller trombocyter < 50 x 10 ⁹ /l	1. Sätt ut Imatinib Reig Jofre tills dess ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l och trombocyter ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Återuppta behandling med 600 mg Imatinib Reig Jofre. 3. Om ANC återgår till < 1,0 x 10⁹/l och/eller trombocyter < 50 x 10⁹/l, upprepa steg 1 och återuppta Imatinib Reig Jofre i reducerad dos om 400 mg.
ANC-värde = absolut antal neutrofiler ^a uppstår efter minst 1 månads behandling		

Särskilda grupper

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

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

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

Klassificering av leverfunktionsrubbnings:

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

ULN = det institutionella övre normala gränsvärdet

ASAT = aspartataminotransferas

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

När Imatinib Reig Jofre ges tillsammans med andra läkemedel kan det finnas en risk för interaktioner. Försiktighet bör iaktas vid intag av Imatinib Reig Jofre med proteashämmare, antitumorkotikum, vissa

makrolider (se avsnitt 4.5), CYP3A4-substrat med smalt terapeutiskt fönster (t ex ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortesomib, doketaxel, cinkonidin) eller warfarin och andra kumarinderivat (se avsnitt 4.5).

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

Hypotyreoos

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

Levertoxicitet

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

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

Vätskeretention

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

Patienter med hjärtsjukdomar

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

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

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

Gastrointestinala blödningar

I studien på patienter med icke-resergerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades både

gastrointestinala och intratumorala blödningar (se avsnitt 4.8). Baserat på tillgängliga data har inga faktorer (t.ex. tumörstorlek, tumörplacering, koagulationsrubbningar) identifierats, som identifierar patienter för en högre risk för någondera typen av blödningar. Eftersom ökad kärlteckning och risk för blödning är en del av naturalförloppet vid GIST, skall standardmetoder och procedurer tillämpas för monitorering och handhavande av blödningar hos alla patienter.

Tumörlyssyndrom

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

Hepatit B-reaktivering

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

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

Trombotisk mikroangiopati

BCR-ABL tyrosinkinashämmare (TKI) har associerats med trombotisk mikroangiopati (TMA), inkluderande individuella fallrapporter för Imatinib Reig Jofre (se avsnitt 4.8). Vid förekomst av laboratorie- eller kliniska fynd associerade med TMA hos en patient som får Imatinib Reig Jofre ska behandlingen avbrytas och grundlig utvärdering för TMA ska genomföras, inkluderande bestämning av ADAMTS13-aktivitet och anti-ADAMTS13-antikroppar. Om anti-ADAMTS13-antikropp är förhöjd i samband med att ADAMTS13-aktiviteten är låg ska behandling med Imatinib Reig Jofre inte återupptas.

Laboratorieundersökningar

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

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfat) skall övervakas regelbundet hos patienter som får behandling med Imatinib Reig Jofre.

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

Pediatrik population

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aktiva substanser som kan öka plasmakoncentrationen av imatinib:

Substanser som hämmar aktiviteten av cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4 (t ex proteashämmare

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

Aktiva substanser som kan minska plasmakoncentrationen av imatinib:

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

Aktiva substanser vars plasmakoncentration kan förändras av Imatinib Reig Jofre

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

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

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

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

Försiktighet skall därför iakttas när höga doser av Imatinib Reig Jofre och paracetamol används samtidigt.

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

Det finns klinisk erfarenhet av samtidig administrering av imatinib och kemoterapi (se avsnitt 5.1) hos Ph+ ALL-patienter, men läkemedelsinteraktioner mellan imatinib- och kemoterapibehandlingar är

inte väl karakteriserade. Biverkningar hos imatinib, t ex levertoxicitet, benmärgssuppression eller andra, kan öka och det har rapporterats att samtidig användning av L-asparaginas skulle kunna vara förknippad med ökad levertoxicitet (se avsnitt 4.8). Därför krävs särskild försiktighet vid användning av Imatinib Reig Jofre i kombination.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor skall uppmanas å det bestämdaste att använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med imatinib. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för fostret är okänd. Imatinib Reig Jofre skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om läkemedlet används under graviditet måste patienten informeras om risken för fostret.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

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

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

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

muskelkramper och hudutslag. Ytliga ödem var vanligt förekommande i alla studier och beskrevs i första hand såsom periorbitala eller underbensödem. Dessa ödem var dock sällan allvarliga och kunde behandlas med hjälp av diuretika och andra understödjande åtgärder eller genom minskning av Imatinib Reig Jofre-dosen.

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

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

Biverkningar

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

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde i fallande frekvensordning.

Biverkningarna och deras frekvenser som rapporteras i Tabell 1 är baserade på de viktigaste studierna i registreringsdokumentationen.

Tabell 1 Biverkningar i kliniska studier

Infektioner och infestationer	
<i>Mindre vanliga:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngit, pneumoni ¹ , sinuit, cellulit, övre luftvägsinfektion, influensa, urinvägsinfektion, gastroenterit, sepsis
<i>Sällsynta:</i>	Svampinfektion
<i>Ingen känd frekvens:</i>	Hepatit B-reakivering
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
<i>Sällsynta:</i>	Tumörlyssyndrom
Blodet och lymfsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Neutropeni, trombocytopeni, anemi
<i>Vanliga:</i>	Pancytopeni, febril neutropeni
<i>Mindre vanliga:</i>	Trombocytemi, lymfopeni, benmärgsdepression, eosinofili, lymfadenopati
<i>Sällsynta:</i>	Hemolytisk anemi, trombotisk mikroangiopati
Metabolism och nutrition	
<i>Vanliga:</i>	Anorexi
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypokalemi, ökad aptit, hypofosfatemi, minskad aptit, dehydrering, gikt, hyperurikemi, hyperkalcemi, hyperglykemi, hyponatremi
<i>Sällsynta:</i>	Hyperkalemi, hypomagnesemi
Psykiska störningar	
<i>Vanliga:</i>	Insomnia
<i>Mindre vanliga:</i>	Depression, minskad libido, ångest
<i>Sällsynta:</i>	Förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Mycket vanliga:</i>	Huvudvärk ²

<i>Vanliga:</i>	Yrsel, parestesier, smakstörning, hypestesi
<i>Mindre vanliga:</i>	Migrän, somnolens, synkope, perifer neuropati, nedsatt minnesförmåga, ischiassmärta, restless legs syndrom, tremor, hjärnblödning
<i>Sällsynta:</i>	Ökat intrakraniellt tryck, kramper, opticusneurit
Ögon	
<i>Vanliga:</i>	Ögonlocksödem, ökat tårflöde, bindhinneblödning, konjunktivit, torra ögon, dimsyn
<i>Mindre vanliga:</i>	Ögonirritation, ögonsmärta, orbitalt ödem, skleral blödning, näthinneblödning, blefarit, maculaödem
<i>Sällsynta:</i>	Katarakt, glaukom, papillödem
Öron och balansorgan	
<i>Mindre vanliga:</i>	Yrsel, tinnitus, nedsatt hörsel
Hjärtat	
<i>Mindre vanliga:</i>	Palpitationer, takykardi, kronisk hjärtsvikt ³ , lungödem
<i>Sällsynta:</i>	Arrytmi, förmaksflimmer, hjärtstillestånd, hjärtinfarkt, angina pectoris, perikardiell utgjutning
Blodkärl⁴	
<i>Vanliga:</i>	Flushing, blödningar
<i>Mindre vanliga:</i>	Hypertoni, hematoma, subduralhematom, perifer kyla, hypotoni, Raynauds fenomen
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
<i>Vanliga:</i>	Dyspné, epistaxis, hosta
<i>Mindre vanliga:</i>	Pleurautgjutning ⁵ , faryngolaryngal smärta, faryngit
<i>Sällsynta:</i>	Pleurasmärta, lungfibros, pulmonell hypertoni, lungblödning
Magtarmkanalen	
<i>Mycket vanliga:</i>	Illamående, diarré, kräkningar, dyspepsi, buksmärta ⁶
<i>Vanliga:</i>	Flatulens, utspänd buk, gastroesofageal reflux, förstoppning, muntorrhet, gastrit
<i>Mindre vanliga:</i>	Stomatit, sår i munnen, gastrointestinal blödning ⁷ , rapning, melena, esofagit, ascites, magsår, hematemes, keilit, dysfagi, pankreatit
<i>Sällsynta:</i>	Kolit, ileus, inflammatorisk tarmsjukdom
Lever och gallvägar	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjda leverenzymvärden
<i>Mindre vanliga:</i>	Hyperbilirubinemi, hepatit, gulsot
<i>Sällsynta:</i>	Leversvikt ⁸ , levernekros
Hud och subkutan vävnad	
<i>Mycket vanliga:</i>	Periorbitalt ödem, dermatit/eksem/utslag
<i>Vanliga:</i>	Klåda, ansiktsödem, torr hud, erytem, alopeci, nattliga svettningar, ljuskänslighetsreaktion
<i>Mindre vanliga:</i>	Pustulöst utslag, kontusion, ökad svettning, urtikaria, ekkymos, ökad tendens till blåmärken, hypotrikos, hypopigmentering av huden, exfoliativ dermatit, spruckna naglar, follikulit, petekier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering av huden, bullöst utslag
<i>Sällsynta:</i>	Akut febril neutrofil dermatos (Sweet's syndrom), missfärgning av naglar, angioödem, vesikulärutslag, erytema multiforme, leukocytoklastisk vaskulit, Stevens-Johnsons syndrom, akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
<i>Mycket vanliga:</i>	Muskelspasm och kramper, muskel- och skelettsmärta inklusive myalgi, ledvärk, skelettsmärta ⁹
<i>Vanliga:</i>	Ledsvullnad
<i>Mindre vanliga:</i>	Styvhet i leder och muskler
<i>Sällsynta:</i>	Muskelsvaghet, artrit, rabdomyolys/myopati
Njurar och urinvägar	
<i>Mindre vanliga:</i>	Njursmärta, hematuri, akut njursvikt, ökad frekvens urintömningar
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	

<i>Mindre vanliga:</i>	Gynekomasti, erektil dysfunktion, menorrhagi, oregelbunden menstruation, sexuell dysfunktion, ömma bröstvårtor, bröstförstoring, skrotumödem
<i>Sällsynta:</i>	Blödning i gulkropp/blödande ovarialcysta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
<i>Mycket vanliga:</i>	Vätskeretention och ödem, trötthet
<i>Vanliga:</i>	Svaghet, pyrexia, anasarka, rysningar, stelhet
<i>Mindre vanliga:</i>	Bröstsmärta, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar	
<i>Mycket vanliga:</i>	Viktökning
<i>Vanliga:</i>	Viktnedgång
<i>Mindre vanliga:</i>	Ökning av kreatinin i blod, ökning av kreatininfosfokinas i blod, ökning av laktatdehydrogenas i blod, ökning av alkaliskt fosfat i blod
<i>Sällsynta:</i>	Ökning av amylas i blod

- 1 Pneumoni rapporterades oftast hos patienter med transformerad KML och hos patienter med GIST.
- 2 Huvudvärk var vanligast hos patienter med GIST.
- 3 Beräknat på patientår var hjärtbiverkningar inklusive kronisk hjärtsvikt vanligare hos patienter med transformerad KML än hos patienter med kronisk KML.
- 4 Flushing var vanligast hos patienter med GIST och blödningar (hematom, hemorrhagi) var vanligast hos patienter med GIST och med transformerad KML (KML-AP och KML-BC).
- 5 Pleurautgjutning rapporterades oftare för patienter med GIST eller transformerad KML (KML- AP och KML-BC) än för patienter med kronisk KML.
- 6+7 Buksmärta och gastrointestinal blödning sågs oftare hos patienter med GIST.
- 8 Ett antal dödsfall i leversvikt och levernekros har rapporterats.
- 9 Muskel- och skelettsmärta och besläktade biverkningar sågs oftare hos patienter med KML än hos patienter med GIST.

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

Tabell 2 Biverkningar i rapporter efter start av marknadsföring

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	
<i>Okänd frekvens:</i>	Tumörblödning/tumörnekros
Immunsystemet	
<i>Okänd frekvens:</i>	Anafylaktisk chock
Centrala och perifera nervsystemet	
<i>Okänd frekvens:</i>	Cerebralt ödem
Ögon	
<i>Okänd frekvens:</i>	Blödning i glaskroppen
Hjärtat	
<i>Okänd frekvens:</i>	Perikardit, hjärtsäckstamponad
Blodkärl	
<i>Okänd frekvens:</i>	Trombos/embolism
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	
<i>Okänd frekvens:</i>	Akut respiratorisk svikt ¹ , interstitiell lungsjukdom
Magtarmkanalen	
<i>Okänd frekvens:</i>	Ileus/tarmobstruktion, gastrointestinal perforation, divertikulit
Hus och subkutan vävnad	

Okänd frekvens:	palmar-plantar erytrodysestesi syndrom
Okänd frekvens:	Likenoid keratos, lichen planus
Okänd frekvens:	Toxisk epidermal nekrolys
Okänd frekvens:	Läkemedelsrelaterade utslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Okänd frekvens:	Avaskulär nekros/höftnekros
Okänd frekvens:	Tillväxthämning hos barn

- 1 Fall med dödlig utgång har rapporterats hos patienter med framskriden sjukdom, allvarliga infektioner, kraftig neutropeni och andra allvarliga samtidiga sjukdomar.

Avvikelser i laboratorieundersökningar:

Hematologi

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

I studien på patienter med icke-reserocerbar och/eller metastaserande GIST rapporterades anemier av grad 3 och 4 hos 5,4 % respektive 0,7 % av patienterna. Detta kan ha varit relaterat till gastrointestinal eller intra-tumoral blödning hos åtminstone några av dessa patienter. Neutropenier av grad 3 och 4 sågs hos 7,5 % respektive 2,7 % av patienterna och trombocytopeni av grad 3 hos 0,7 % av patienterna. Ingen patient utvecklade trombocytopeni av grad 4. Minskningen i vita blodkroppar (WBC) och antal neutrofiler uppstod huvudsakligen under de första sex veckorna av behandlingen och med relativt stabila värden därefter.

Biokemi

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

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

Beskrivning av valda biverkningar:

Hepatit B-reakivering

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas

att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

Vuxen population

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

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

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

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

Pediatrisk population

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protein-tyrosinkinashämmare, ATC-kod: L01XE01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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

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

Imatinib är också en hämmare av receptor-tyrosinkinaserna för trombocytrelaterad tillväxtfaktor (platelet-derived growth factor, PDGF), PDGF-R och stamcells faktor (SCF), c-Kit och hämmar PDGF- och SCF-medierade cellhändelser. Uppkommen aktivering av PDGF-receptorn eller Abl protein-tyrosinkinaserna som en konsekvens av fusion med diverse partnerproteiner eller uppkommen produktion av PDGF har satts i samband med patogenesisen av MDS/MPD, HES/CEL och DFSP. Imatinib inhiberar signalering och proliferation av celler som drivs av oreglerad PDGFR och Abl kinas-aktivitet.

Kliniska studier vid kronisk myeloisk leukemi

Effekten av imatinib baseras på det sammantagna hematologiska och cytogenetiska svaret samt på progressionsfri överlevnad. Det finns inga kontrollerade studier som visar på en klinisk nytta, såsom förbättring av sjukdomsrelaterade symtom eller ökad överlevnad.

En stor, internationell, öppen, icke-kontrollerad fas II-studie har genomförts på patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph⁺)-KML i blastfas. Dessutom har barn behandlats i två fas I-studier (på patienter med KLM eller (Ph⁺) akut leukemi) och en fas II-studie.

I den kliniska studien var 38% av patienterna ≥ 60 års ålder och 12 % av patienterna var ≥ 70 års ålder.

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

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

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

Tabell 3 Behandlingssvar i KML- studier på vuxna

	Studie 0102 38-månaders data Myeloisk blastkris ($n=260$)
	% av patienterna (KI _{95%})
Hematologiskt svar ¹	31 % (25.2-36.8)
Fullständigt hematologiskt svar (FHS)	8 %
Inga tecken till leukemi (ITL)	5 %
Återgång till kronisk fas (ÅTK)	18 %
Betydande cytogenetiskt svar ²	15 % (11.2-20.4)
Fullständigt (Bekräftat ³) [95% KI]	7 % (2 %) [0.6-4.4]
Partiellt	8 %

¹ Hematologiska svarkriterier (alla svar skall bekräftas efter ≥ 4 veckor):

FHS Studie 0102 [ANC ≥ 1.5 x 10⁹/l, trombocyter ≥ 100 x 10⁹/l, inga blaster i blod, benmärgsblaster < 5 % och ingen extramedullär sjukdom]

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

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

² Kriterier för cytogenetiskt svar:

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

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

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

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

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

Kliniska studier vid Ph+ ALL

Nydiagnostiserade Ph+ ALL: I en kontrollerad studie (ADE10) på induktion av imatinib kontra kemoterapi på 55 nydiagnostiserade patienter som var 55 år och äldre, inducerade imatinib, använt som monoterapi, fullständigt hematologiskt svar i väsentligt högre grad än kemoterapi (96,3 % kontra 50 %; p=0,0001). När räddningsbehandling med imatinib administrerades på patienter som inte svarade på, alternativt svarade dåligt på kemoterapi, ledde detta till att 9 (81,8 %) av 11 patienter uppnådde fullständigt hematologiskt svar. Denna kliniska effekt sammankopplades med högre reduktion av bcr-abl-transkript hos de patienter som behandlats med imatinib än för kemoterapiarmen efter 2 veckors behandling (p=0,02). Samtliga patienter fick imatinib och konsolideringskemoterapi (se Tabell 4) efter induktion och nivåerna av bcr-abl-transkript var identiska för de två armarna vid 8 veckor. Som förväntat på grund av studiens utformning, observerades ingen skillnad i remissionsduration eller sjukdomsfri och total överlevnad, trots att patienter med fullständigt molekyllärt svar och fortsatt minimal resterande sjukdom, hade bättre utfall både när det gäller remissionsduration (p=0,01) och sjukdomsfri överlevnad (p=0,02).

Resultaten som observerades i en population på 211 nydiagnostiserade Ph+ ALL-patienter i fyra okontrollerade kliniska studier (AAU02, ADE04, AJP01 och AUS01) stämmer överens med resultaten som beskrivs ovan. Imatinib kombinerat med kemoterapiinduktion (se Tabell 4) ledde till en frekvens på 93 % för fullständigt hematologiskt svar (147 av 158 utvärderbara patienter) och 90 % för betydande cytogenetiskt svar (19 av 21 utvärderbara patienter). Frekvensen var 48 % för fullständigt molekyllärt svar (49 av 102 utvärderbara patienter). Sjukdomsfri överlevnad (SFÖ) och

total överlevnad (TÖ) överskred konstant 1 år och var större än historiska kontroller (SFÖ $p < 0,001$; TÖ $p < 0,0001$) i två studier (AJP01 och AUS01).

Tabell 4 Kemoterapi-behandling i kombination med imatinib

Studie ADE10	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dagar 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekal, dag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dagar 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 tim), dagar 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 tim) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dagar 22-25, 29-32
Konsoliderings-behandling I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 tim), dagar 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, dagar 1-20
Konsoliderings-behandling II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1-5
Studie AAU02	
Induktionsbehandling (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dagar 1-3, 15-16; VCR 2 mg total dos i.v., dagar 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dagar 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, dagar 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, dagar 1-28; MTX 15 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dagar 1, 8, 15, 22
Konsolidering (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 tim), dagar 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dagar 3-5; MTX 15 mg intratekal, dag 1; Metylprednisolon 40 mg intratekal, dag 1
Studie ADE04	
Förberedande fas	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dagar 3-5; MTX 15 mg intratekal, dag 1
Induktionsbehandling I	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1-5; VCR 2 mg i.v., dagar 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dagar 6-7, 13-14
Induktionsbehandling II	CP 1 g/m ² i.v. (1 tim), dagar 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, dagar 26-46
Konsoliderings-behandling	DEX 10 mg/m ² oral, dagar 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 tim) dagar 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dag 5
Studie AJP01	

Induktionsbehandling	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 tim), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 tim), dagar 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dagar 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag oral
Konsoliderings-behandling	Alternnerande kemoterapibehandling: högdos kemoterapi med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, och Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 tim), dagar 2-3, i 4 cykler
Underhålls-behandling	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oral, dagar 1-5
Studie AUS01	
Induktions-konsoliderings-behandling	Hyper-CVAD-kur: CP 300 mg/m ² i.v. (3 tim, q 12 tim), dagar 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dagar 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 tim), dag 4; DEX 40 mg/dag på dagar 1-4 och 11-14, omväxlande med MTX 1 g/m ² i.v. (24 tim), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 tim, q 12 tim), dagar 2-3 (totalt 8 kurer)
Underhålls-behandling	VCR 2 mg i.v. månatligen i 13 månader; Prednisolon 200 mg oral, 5 dagar per månad i 13 månader
Samtliga behandlingskurer inkluderar administrering av steroider för CNS-profylax.	
Ara-C: cytosinarabinosid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenös	

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

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

Konsolideringsblock 1 (3 veckor)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 1-5 Ifosfamid (1.8 g/m ² /dag, IV): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dos q3tim, x 8 doser/dag, IV): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 6-15 eller tills ANC > 1500 efter nadir IT Metotrexat (åldersjusterad): dag 1 ENBART Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 8, 15
Konsolideringsblock 2 (3 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dag 1 ARA-C (3 g/m ² /dos q 12 tim x 4, IV): dagar 2 och 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 4-13 eller tills ANC > 1500 efter nadir

Reinduktionsblock 1 (3 veckor)	VCR (1.5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 8, och 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m ² /dos q12tim x 4 doser, IV): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 1 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m ² , q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , IM): dag 44
Reinduktionsblock 2 (3 veckor)	VCR (1.5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 8 och 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, IV): dagar 1 och 2 CPM (250 mg/m ² /dos q12tim x 4 doser, iv): dagar 3 och 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , IM): dagar 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 5-14 eller tills ANC > 1500 efter nadir Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-7 och 15-21
Intensifieringsblock 2 (9 veckor)	Metotrexat (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dagar 1 och 15 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2, 3, 16, och 17 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1 och 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 27-36 eller tills ANC > 1500 efter nadir ARA-C (3 g/m ² , q12tim, IV): dagar 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , IM): dag 44
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 1–4	MTX (5 g/m ² över 24 timmar, IV): dag 1 Leucovorin (75 mg/m ² vid timme 36, IV; 15 mg/m ² IV eller PO q6tim x 6 doser)iii: dagar 2 och 3 Trippel IT terapi (åldersjusterad): dagar 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 8-28 Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dagar 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dagar 29-33 MESNA IV dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagar 34-43

Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykel 5	Kraniell bestrålning (Block 5 enbart) 12 Gy i 8 fraktioner för alla patienter som är CNS1 och CNS2 vid diagnos 18 Gy i 10 fraktioner för patienter som är CNS3 vid diagnos VCR (1.5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 11-56 (Avvakta med 6-MP under de 6-10 dagar av kraniell bestrålning som startar på dag 1 av Cykel 5. Starta 6-MP på första dagen efter fullföljd kraniell bestrålning.) Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Underhållsbehandling (8-veckors cykler) Cykler 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /dag, IV): dagar 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagar 1-56 Metotrexat (20 mg/m ² /vecka, PO): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocyte colony stimulating factor, VP-16 = etoposid, MTX = metotrexat, IV = intravenös, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = oral, IM = intramuskulär, ARA-C = cytarabin, CPM

= cyclofosfoamid, VCR = vinkristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginas, PEG-ASP = PEG asparaginas, MESNA= 2-merkaptoetan sulfonat natrium, iii= eller tills MTX nivå är < 0,1 µM, q6tim = var 6:e timme, Gy= Gray

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

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

Kliniska studier vid MDS/MPD

Erfarenhet med imatinib vid denna indikation är mycket begränsad och baseras på hematologiska och cytogenetiska svarsfrekvenser. Det finns inga kontrollerade studier som uppvisa en klinisk nytta eller ökad överlevnad. En öppen multicenter-, fas-II, klinisk studie (studie B2225) utfördes där imatinib testades på olika populationer av patienter med livshotande sjukdomar sammankopplade med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. Denna studie inkluderade 7 patienter med MDS/MPD, som behandlades med imatinib 400 mg dagligen. Tre patienter uppvisade ett fullständigt hematologiskt svar (FHS) och en patient hade ett partiellt hematologiskt svar (PHS). Vid tiden för originalanalysen utvecklade tre av fyra patienter med klarlagt rearrangemang av PDGFR-genen ett hematologiskt svar (2 FHS och 1 PHS). Åldern på dessa patienter varierade från 20 till 72 år. Ytterligare 24 patienter med MDS/MPD rapporterades i 13 publikationer. 21 patienter behandlades med 400 mg imatinib dagligen, medan de 3 andra patienterna erhöll lägre doser. Hos elva patienter upptäcktes rearrangemang av PDGFR-genen, varav 9 av dem nådde FHS och 1 PHS. Åldern på dessa patienter varierade från 2 till 79 år. I en nyligen publicerad artikel med uppdaterad information från 6 av dessa 11 patienter klarlades att alla dessa patienter förblev i cytogenetisk remission (intervall 32-38 månader). Samma publikation rapporterade om data från långtidsuppföljning av 12 MDS/MPD-patienter med rearrangemang av PDGFR-genen (5 patienter från studie B2225). Dessa patienter erhöll imatinib under en median av 47 månader (intervall 24 dagar – 60 månader). Hos 6 av dessa patienter överstiger nu uppföljningen 4 år. Elva patienter uppnådde snabbt FHS, 10 hade fullständig utläkning av cytogenetiska abnormiteter och en minskning eller försvinnande av fusionstranskript bestämt med RT-PCR. Hematologiskt och cytogenetiskt svar har kvarstått i median 49 månader (intervall 19-60) respektive 47 månader (intervall 16-59). Den sammantagna överlevnaden är 65 månader sedan diagnos (intervall 25-234). Imatinib givet

till patienter utan den genetiska translokationen resulterar vanligen inte i någon förbättring.

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

Kliniska studier vid HES/CEL

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

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

Kliniska studier vid DFSP

En fas II, öppen, multicenter klinisk studie (studie B2225) utfördes på 12 patienter med DFSP som behandlades med imatinib 800 mg dagligen. Åldrarna hos DFSP-patienterna sträckte sig från 23 till 75 år; DFSP var metastatisk, lokalt återkommande efter initial resektiv kirurgi och bedömd ej vara mottaglig för ytterligare resektiv kirurgi vid tidpunkten för inträde i studien. Primärt kännetecken för effekt baserades på objektiv svarsfrekvens. Av de 12 enrollerade patienterna svarade 9, en fullständigt och 8 partiellt. Tre av de partiellt svarande blev senare sjukdomsfria genom kirurgi. Behandlingstiden i studie B2225 var i median 6,2 månader, med 24,3 månader som maximal tid. Ytterligare 6 DFSP-patienter som behandlades med imatinib rapporterades i 5 publicerade fallrapporter, deras åldrar sträckte sig från 18 månader till 49 år. De vuxna patienterna som rapporterats i den publicerade litteraturen behandlades med antingen 400 mg (4 fall) eller 800 mg (1 fall) imatinib dagligen. Barnpatienterna behandlades med 400 mg/m²/dagligen, därefter ökade till 520 mg/m²/dagligen. Fem (5) patienter svarade, 3 patienter fullständigt och 2 partiellt. Mediantiden för behandling i den publicerade litteraturen sträckte sig mellan 4 veckor och mer än 20 månader. Translokation t(17:22)(q22;q13), eller dess genprodukt, förekom hos nästan alla patienter som svarade på imatinib-behandling.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper

Imatinibs farmakokinetiska egenskaper har utvärderats i dosintervallet 25 till 1 000 mg. Den

farmakokinetiska profilen i plasma analyserades dag 1 och antingen dag 7 eller dag 28, då den genomsnittliga plasmakoncentrationen hade nått steady state.

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

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

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

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

Eliminering

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

Farmakokinetik i plasma

Hos friska frivilliga och efter peroral tillförsel var $t_{1/2}$ ungefär 18 timmar, vilket indikerar att dosering en gång dagligen är lämplig. Ökningen av genomsnittlig AUC med ökande dos var linjär och dosproportionerlig i intervallet 25–1 000 mg imatinib efter peroral tillförsel. Imatinibs kinetiska egenskaper ändrades inte vid upprepad dosering och ackumulationen var en faktor 1,5–2,5 vid steady state och dosering en gång dagligen.

Farmakokinetik hos GIST-patienter

Hos patienter med GIST var exponeringen vid steady-state 1,5 gånger högre än den som observerats hos KML-patienter vid samma dos (400 mg dagligen). Baserat på preliminär populationsfarmakokinetik hos GIST-patienter var det tre variabler (albumin, antalet vita blodkroppar och bilirubin), som befanns ha ett statistiskt signifikant samband med farmakokinetiken för imatinib. Minskade värden av albumin orsakade en minskad clearance (CL/f). Större antal vita blodkroppar

ledde till en minskning av CL/f. Emellertid, dessa samband är inte tillräckligt uttalade för att kräva en dosjustering. Hos denna patientpopulation kan förekomsten av levermetastaser möjligen leda till leverinsufficiens och minskad metabolism.

Farmakokinetik i populationen

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

Farmakokinetik hos barn

Liksom hos vuxna patienter, absorberades imatinib snabbt efter oral administrering hos pediatrika patienter i både fas I- och fas II-studier. Dosering till barn med 260 respektive 340 mg/m²/dag uppnådde liknande exponering som doser om 400 mg respektive 600 mg till vuxna patienter.

Jämförelsen av AUC₍₀₋₂₄₎ vid dag 8 och dag 1 vid dosnivån 340 mg/m²/dag uppdagade en ackumulering på 1,7 gånger efter upprepad daglig engångsdosering.

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

Organfunktionsnedsättning

Imatinib och dess metaboliter utsöndras inte signifikant via njurarna. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion tycks ha högre plasmaexponering än patienter med normal njurfunktion.

Ökningen är cirka 1,5 till 2 ggr, vilket motsvarar en 1,5x ökning av plasma-AGP, till vilket imatinib binder starkt. Clearance av fritt aktivt imatinib är förmodligen likartad för patienter med nedsatt njurfunktion och patienter med normal njurfunktion eftersom utsöndring via njuren endast i mindre utsträckning står för eliminationen av imatinib (se avsnitten 4.2 och 4.4).

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

Njurtoxicitet observerades hos apor som behandlats i 2 veckor, med fokal mineralisering och utvidgning av njurtubuli och tubulär nefros. Ökat urea (BUN) och kreatinin observerades hos flera av

dessa djur. Hos råtta observerades hyperplasi av epitelet i njurpapillen och i urinblåsan vid doser ≥ 6 mg/kg i 13-veckorsstudien, utan några förändringar i serum- eller urinparametrar. En ökad frekvens av opportunistiska infektioner observerades vid kronisk behandling med imatinib.

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

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

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

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

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

Inga nya målorgan identifierades i den juvenila utvecklingstoxikologiska studien på rättor (dag 10 till 70 postpartum) med avseende på kända målorgan hos vuxna rättor. I den juvenila toxikologiska studien observerades effekter på tillväxt, försening i vaginal öppning och preputial separation vid ungefär 0,3 till 2 gånger paediatrisk medellexponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m². Dessutom observerades mortalitet hos juvenila djur (kring avvänjningsfasen) vid ungefär 2 gånger paediatrisk medellexponering vid högsta rekommenderad dos på 340 mg/m².

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

Papillom/karcinom i preputiala och klitorala körtlar noterades från 30 mg/kg/dag och uppåt, vilket utgör ungefär 0,5 respektive 0,3 gånger den dagliga exponeringen hos människa (baserat på AUC) vid 400 mg/dag respektive 800 mg/dag och 0,4 gånger den dagliga exponeringen hos barn (baserat

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

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

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

Den aktiva substansen imatinib uppvisar en miljörisk hos sedimentorganismer.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Mikrokristallin cellulosa (E460)

Krospovidon

Hypromellos (E464)

Magnesiumstearat (E470b)

Tabletthölje:

Polyvinylalkohol (E1203)

Makrogol 3350 (E1521)

Talk (E553b)

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, röd

(E172)

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/aluminium.

Blister av PVC/PE/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlekar: 20, 30, 60, 90, 100, 120 eller 180 filmdragerade tabletter.

Endos, sjukhusförpackningar: 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1, 180 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorio Reig Jofre, S.A.
Gran Capitan, 10
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53360

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-03-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-10-22

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats www.lakemedelsverket.se