

25. februar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Bimatix, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33584

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Bimatix

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Bimatix 100 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder imatinibmesilat svarende til 100 mg imatinib.

Bimatix 400 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder imatinibmesilat svarende til 400 mg imatinib.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Bimatix 100 mg filmovertrukne tabletter

Mørkegule til brunlige gule, bikonvekse, runde, filmovertrukne tabletter med en delekærv på den ene side og en gennemsnitlig tykkelse på ca. 3,5 mm og en diameter på ca. 9,2 mm.

Bimatix 400 mg filmovertrukne tabletter

Mørkegule til brunlige gule, bikonvekse, ovale, med en delekærv på den ene side og en gennemsnitlig tykkelse på ca. 7,3 mm, en længde på ca. 18,4 mm og en bredde på ca. 7,3 mm.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Bimatix er indiceret til behandling af:

* voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom (bcr-abl) positiv (Ph+) kronisk myeloid leukæmi (CML), for hvilke knoglemarvstransplantation ikke anses for førstevalgsbehandling.
* voksne og pædiatriske patienter med Ph+ CML i kronisk fase efter manglende effekt af alfa-interferonbehandling, eller i accelereret fase eller blastkrise.
* voksne og pædiatriske patienter med nydiagnosticeret Philadelphia-kromosom positiv akut lymfoblastær leukæmi (Ph+ ALL) integreret med kemoterapi.
* voksne patienter med Ph+ ALL med tilbagefald eller refraktær sygdom som monoterapi.
* voksne patienter med myelodysplastisk syndrom/myeloproliferative sygdomme (MDS/MPD) som er forbundet med platelet-derived growth factor receptor (PDGFR-omlejring).
* voksne patienter med refraktært hypereosinofil syndrom (HES) og/eller kronisk eosinofil leukæmi (CEL) med FIP1L1-PDGFRα-omlejring.

Imatinibs effekt på resultatet af knoglemarvstransplantation er ikke blevet bestemt.

Bimatix er indiceret til

* behandling af voksne patienter med Kit (CD 117) positive, inoperable og/eller metastaserende maligne gastrointestinale bindevævstumorer (GIST).
* adjuverende behandling af voksne patienter, som har signifikant risiko for tilbagefald efter resektion af Kit (CD117) -positiv GIST. Patienter, der har lav eller meget lav risiko for tilbagefald, bør ikke få adjuverende behandling.
* behandling af voksne patienter med inoperabel dermatofibrosarkom protuberans (DFSP) og voksne patienter med residiverende og/eller metastaserende DFSP som ikke er tilgængelig for kirurgi.

Imatinibs effekt er hos voksne og pædiatriske patienter baseret på generelle hæmatologiske og cytogene responsrater og progressionsfri overlevelse ved CML, på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater ved Ph+ ALL, MDS/MPD, på hæmatologiske responsrater ved HES/CEL, på objektive responsrater hos voksne med inoperabel og/eller metastaserende GIST og DFSP samt på recidivfri overlevelse i adjuverende GIST. Der er kun begrænset erfaring med imatinib hos patienter med MDS/MPD forbundet med PDGFR-omlejring (se pkt. 5.1). Med undtagelse af nyligt diagnosticerede patienter med CML i kronisk fase, er der ikke gennemført kontrollerede undersøgelser, der har vist klinisk bedring eller øget overlevelse ved disse sygdomme.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen bør initieres af en læge med erfaring i behandling af patienter med maligne hæmatologiske lidelser og/eller maligne sarkomer eller som passende.

Dosering

Ved andre doser end 400 mg og 800 mg (se anbefalede doser nedenfor) kan 100 mg og 400 mg delbare tabletter være tilgængelige.

*Dosering ved CML hos voksne patienter*

Den anbefalede dosis af imatinib er 400 mg/dag til voksne patienter med CML i kronisk fase. CLM i kronisk fase defineres ved, at alle følgende kriterier er opfyldt: blaster < 15 % i blodet og knoglemarv, perifere blodbasofital < 20 %, trombocyttal > 100 x 109 /l.

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter i accelereret fase. Accelereret fase defineres som tilstedeværelse af én eller flere af følgende: blaster ≥15 %, men <30 % i blod eller knoglemarv, blaster plus promyelocytter ≥30 % i blod eller knoglemarv (hvilket giver < 30 % blaster), perifere blodbasofiltal ≥ 20 %, trombocyttal< 100 x 109/l uafhængigt af behandlingen.

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter i blastkrise. Blastkrise defineres som ≥ 30 % blaster i blod eller knoglemarv eller ekstramedullær sygdom ud over hepatosplenomegali.

Behandlingsvarighed: I kliniske forsøg fortsatte behandlingen med imatinib indtil sygdomsprogression. Effekt af seponering af behandling efter opnåelse af komplet cytogenetisk respons er ikke undersøgt.

Dosisøgninger fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg til patienter med CML i kronisk fase, eller fra 600 mg til maksimalt 800 mg (givet som 400 mg 2 gange daglig) til patienter i accelereret fase eller blastkrise kan, hvis der ikke opstår svære bivirkninger og svær ikke-leukæmirelateret neutropeni eller trombocytopeni, overvejes i følgende tilfælde: Sygdomsprogression (til enhver tid), udeblivende tilfredsstillende hæmatologisk respons efter mindst 3 måneders behandling, udeblivende opnåelse af cytogenetisk respons efter 12 måneders behandling, samt hvis tidligere hæmatologisk og/eller cytogenetisk respons ikke genopnås. Patienterne bør, på baggrund af risikoen for øget bivirkningsincidens ved højere doser, monitoreres tæt efter dosistitrering.

*Dosering ved CML hos børn*

Dosering til børn bør baseres på legemsoverfladeareal (mg/m2). Der anbefales en dosering på 340 mg/m2 daglig til børn med CML i kronisk fase og i fremskredne faser (må ikke overskride en total dosering på 800 mg). Behandlingen kan gives én gang daglig eller alternativt deles i to - én dosis om morgenen og én om aftenen. De aktuelle dosisanbefalinger er baseret på et lille antal pædiatriske patienter (se pkt. 5.1 og 5.2). Der er ingen erfaringer med behandling af børn under 2 år.

Dosisøgning fra 340 mg/m2 daglig til 570 mg/m2 daglig (uden at overstige total dosis på 800 mg) kan overvejes hos børn ved fravær af alvorlige bivirkninger og svær ikke-leukæmirelateret neutropeni eller trombocytopeni ved følgende omstændigheder: sygdomsprogression (til enhver tid); hvis der ikke er opnået tilfredsstillende hæmatologisk respons efter mindst 3 måneders behandling; hvis der ikke er opnået cytogenetisk respons efter 12 måneders behandling; eller ved tab af tidligere opnået hæmatologisk og/eller cytogenetisk respons. Patienterne bør monitoreres tæt under dosiseskaleringen, da der er mulighed for øget forekomst af bivirkninger ved højere doseringer.

*Dosering ved Ph+ ALL hos voksne patienter*

Den anbefalede dosis af imatinib er 600 mg/dag til voksne patienter med Ph+ ALL. Gennem alle faser af behandlingen bør denne overvåges af hæmatologiske eksperter, som er ansvarlige for denne sygdom.

Behandlingsskema: Eksisterende data har vist, at imatinib er effektiv og sikker ved administration af 600 mg/dag i kombination med kemoterapi i induktionsfasen, i konsoliderings- og vedligeholdelsesfaser af kemoterapi (se pkt. 5.1) brugt i behandlingen af voksne patienter med nydiagnosticeret Ph+ALL. Varigheden af behandling med imatinib kan variere med det valgte behandlingsprogram, men generelt har længere eksponering for imatinib givet de bedste resultater.

Imatinib monoterapi med 600 mg/dag er sikker og effektiv hos voksne patienter med recidiverende eller refraktiv Ph+ALL, og kan gives indtil der sker sygdomsprogression.

*Dosering ved Ph+ ALL hos børn*

Dosering til børn bør beregnes på baggrund af kroppens overfladeareal (mg/m2). Der anbefales en dosis på 340 mg/m2 daglig til børn med Ph+ ALL (totaldosis på 600 mg må ikke overskrides).

*Dosering ved MDS/MPD*

Den anbefalede dosis af imatinib er 400 mg/dag til voksne patienter med MDS/MPD

Behandlingsvarighed: I det eneste kliniske studie, der er udført indtil nu, fortsattes behandlingen med imatinib indtil sygdomsprogression (se pkt. 5.1). På analysetidspunktet var medianen for behandlingstiden 47 måneder (24 dage – 60 måneder).

*Dosering ved HES/CEL*  
Den anbefalede dosis af imatinib er 100 mg/dag til voksne patienter med HES/CEL

Dosisøgning fra 100 mg til 400 mg kan overvejes, hvis der ikke er observeret bivirkninger, og respons på behandlingen vurderes som værende utilstrækkeligt.

Behandling bør fortsættes, så længe patienten har gavn af det.

*Dosering ved GIST*

Den anbefalede dosis af imatinib er 400 mg/dag til voksne patienter med inoperable og/eller metastaserende maligne GIST.

Der findes begrænsede data vedrørende effekt af dosisøgning fra 400 mg til 600 mg eller 800 mg hos patienter, der oplever bedring ved den lavere dosis (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarighed: I kliniske undersøgelser med GIST-patienter, blev behandling med imatinib fortsat indtil sygdomsprogression. På analysetidspunktet var behandlingsvarighedsmedianen 7 måneder (7 dage til 13 måneder). Effekt af seponering efter opnåelse af respons er ikke undersøgt.

Den anbefalede dosis af imatinib er 400 mg/dag for adjuverende behandling af voksne patienter efter resektion af GIST. Optimal behandlingsvarighed er endnu ikke fastlagt. Behandlingsvarigheden i det kliniske forsøg, der ligger til grund for denne indikation, var 36 måneder (se pkt. 5.1).

*Dosering ved DFSP*

Den anbefalede dosis af imatinib er 800 mg/dag til voksne patienter med DSFP.

*Dosisjustering i forbindelse med bivirkninger*

*Ikke-hæmatologiske bivirkninger*

Hvis der opstår alvorlige ikke-hæmatologiske bivirkninger ved behandling med imatinib, skal behandlingen seponeres, indtil bivirkningerne er ophørt. Alt efter bivirkningernes sværhedsgrad kan behandlingen derefter genoptages.

Hvis der opstår stigninger i bilirubin >3 x institutional upper limit of normal (IULN) eller i levertransaminaser >5 x IULN, skal imatinib seponeres indtil bilirubinniveauerne er faldet til <1,5 x IULN og transaminaseniveauer til <2,5 x IULN. Behandling med imatinib kan da genoptages ved reduceret daglig dosis. Hos voksne bør dosis reduceres fra 400 til 300 mg eller fra 600 til 400 mg, eller fra 800 mg til 600 mg, og hos børn fra 340 til 260 mg/m2/dag.

*Hæmatologiske bivirkninger*

I tilfælde af svær neutropeni og trombocytopeni anbefales dosisreduktion eller seponering af behandlingen, som angivet i nedenstående tabel.

Dosisjusteringer på grund af neutropeni og trombocytopeni:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HES/CEL (startdosis 100 mg) | ANC <1,0 x 109/l  og/eller  trombocytter <50 x 109/l | 1. Seponer imatinib indtil ANC ≥1,5 x 109/l og trombocytter ≥75 x 109/l. 2. Genoptag imatinib-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger). |
| CML I kronisk fase.  MDS/MPD og GIST (startdosis 400 mg)  HES/CEL  (ved 400 mg dosis) | ANC <1,0 x 109/l  og/eller  trombocytter <50 x 109/l | 1. Seponer imatinib indtil ANC ≥1,5 x 109/l og trombocytter ≥75 x 109/l. 2. Genoptag imatinib-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger). 3. I tilfælde af recidiverende ANC <1,0 x 109/l og/eller trombocytter <50 x 109/l, gentag trin 1 og genoptag behandling med imatinib i en reduceret dosis på 300 mg. |
| Børn med CML i kronisk fase (ved en dosis på 340 mg/m2) | ANC <1,0 x 109/l  og/eller  trombocytter <50 x 109/l | 1. Seponer imatinib indtil ANC ≥1,5 x 109/l og trombocytter ≥75 x 109/l. 2. Genoptag imatinib-behandlingen ved den tidligere dosis (dvs. før svære bivirkninger). 3. I tilfælde af recidiverende ANC <1,0 x 109/l og/eller trombocytter <50 x 109/l, gentag trin 1 og genoptag behandling med imatinib i en reduceret dosis på 260 mg/m2. |
| CML i accelereret fase og i blastkrise og Ph+ ALL (startdosis 600 mg) | aANC<0,5 x 109/l  og/eller  trombocytter <10 x 109/l | 1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marv-aspirat eller biopsi). 2. Hvis cytopeni ikke er leukæmirelateret, reducér imatinib-dosis til 400 mg. 3. Hvis cytopeni vedvarer i 2 uger, reducér dosis yderligere til 300 mg. 4. Hvis cytopeni vedvarer i 4 uger og stadig ikke er leukæmirelateret, seponér imatinib-behandling indtil ANC ≥1,0 x 109/l og trombocytter ≥20 x 109/l og genoptag herefter behandlingen med 300 mg. |
| Børn med CML i  accelereret fase og blastkrise (startdosis 340 mg/m2) | aANC<0,5 x 109/l og/eller trombocytter <10 x 109l | 1. Undersøg om cytopeni er relateret til leukæmi (marv-spirat eller biopsi). 2. Hvis cytopeni ikke er leukæmirelateret, reducér imatinib-dosis til 260 mg/m2. 3. Hvis cytopeni vedvarer i 2 uger, reducér dosis yderligere til 200 mg/m2. 4. Hvis cytopeni vedvarer i 4 uger og stadig ikke er leukæmirelateret, seponér imatinib-behandlingen indtil ANC ≥1,0 x 109l og trombocytter ≥20 x 109l og genoptag behandling med 200 mg/m2. |
| DFSP  (ved 800 mg dosis) | ANC <1,0 x 109/l  og/eller  trombocytter <50 x 109/l | 1. Stop imatinib indtil ANC ≥1,5 x 109/l og trombocytter ≥75 x 109/l. 2. Genoptag behandling med imatinib 600 mg. 3. 3. I tilfælde af tilbagevenden af ANC <1,0 x 109/l og/eller trombocytter <50 x 109/l, gentages trin 1 og imatinib reintroduceres med nedsat dosering på 400 mg. |
| ANC = fuldstændigt antal neutrofilocytter  aopstået efter mindst 1 måneds behandling | | |

Specielle populationer

*Pædiatrisk population*

Der er ingen erfaring med behandling af børn under 2 år med CML og børn under 1 år med Ph+ ALL (se pkt. 5.1). Der er meget begrænset erfaring hos børn med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Imatinibs sikkerhed og virkning hos børn under 18 år med MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL er ikke klarlagt i kliniske studier. De foreliggende publicerede data er opsummeret i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Imatinib metaboliseres primært i leveren. Patienter med mild, moderat eller svær nedsat leverfunktion bør gives den mindste anbefalede dosis på 400 mg daglig. Dosis kan reduceres ved intolerance (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Klassificering af nedsat leverfunktion:

|  |  |
| --- | --- |
| Nedsat leverfunktion | Leverfunktionstest |
| Mild | Total-bilirubin: = 1,5 ULN  ASAT: >ULN (kan være normal eller <ULN hvis total-bilirubin er >ULN) |
| Moderat | Total-bilirubin: >1,5–3,0 ULN  ASAT: alt |
| Svær | Total-bilirubin: >3–10 ULN  ASAT: alt |

ULN = laboratoriets øvre normalgrænse

ASAT = aspartataminotransferase

*Nedsat nyrefunktion*

Patienter med nedsat nyrefunktion eller i dialyse bør gives den mindste anbefalede dosis på 400 mg dagligt som startdosis. Forsigtighed anbefales dog hos disse patienter. Dosis kan reduceres, hvis den ikke tolereres. Hvis dosis tolereres, kan den øges ved manglede effekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Ældre*

Imatinibs farmakokinetik er ikke specifikt undersøgt hos ældre. Der er ikke set signifikante aldersrelaterede farmakokinetiske forskelle hos voksne patienter i kliniske studier, hvor mere end 20 % patienter af de inkluderede patienter var over 65 år. Specifik dosisjustering er ikke nødvendig til ældre patienter.

Administration

Til oral anvendelse.

Den ordinerede dosis bør administreres oralt sammen med et måltid og et stort glas vand for at minimere risikoen for gastrointestinale irritationer. Doser på 400 mg og 600 mg bør administreres 1 gang daglig, mens daglige doser på 800 mg bør administreres som 400 mg 2 gange daglig, én dosis om morgenen og én dosis om aftenen.

Patienter, der ikke er i stand til at synke de filmovertrukne tabletter, kan dispergere tabletterne i et glas med almindeligt vand eller æblejuice. Det nødvendige antal tabletter skal placeres i en drik af passende volumen (ca. 50 ml til en 100 mg tablet og 200 ml til en 400 mg tablet) og omrøres med en ske. Suspensionen skal administreres straks efter fuldstændig opløsning af tabletten/tabletterne.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Når imatinib administreres sammen med andre lægemidler, er der risiko for lægemiddelinteraktioner. Der bør udvises forsigtighed, når imatinib tages sammen med proteasehæmmere, azol-antimykotika, visse makrolider (se pkt. 4.5), CYP3A4-substrater med et snævert terapeutisk vindue (f.eks. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, dihydroergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) eller warfarin og andre coumarin-derivater (se pkt. 4.5).

Samtidig anvendelse af imatinib og lægemidler, der inducerer CYP3A4 (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital eller *Hypericum perforatum*, også kendt som prikbladet perikon) kan signifikant reducere følsomheden over for imatinib, og dermed potientielt øge risikoen for terapeutisk svigt. Samtidig anvendelse af stærke CYP3A4 induktorer og imatinib bør derfor undgås (se pkt. 4.5).

Hypotyroidisme

Kliniske tilfælde af hypotyroidisme er rapporteret hos patienter, der har fået foretaget tyroidektomi, og som er i levothyroxin-erstatningsterapi samtidig med imatinib-behandling (se pkt. 4.5). Thyroid-stimulerende hormon (TSH)-niveauer bør følges nøje hos sådanne patienter.

Hepatotoksicitet

Imatinib metaboliseres primært i leveren, og kun 13 % udskilles via nyrerne. Hos patienter med nedsat leverfunktion (let, moderat eller svær) bør perifere blodtal og leverenzymer monitoreres omhyggeligt (se pkt. 4.2, 4.8 og 5.2). Det bør bemærkes, at GIST-patienter kan have levermetastaser, hvilket kan medføre leverinsufficiens.

Tilfælde af leverskade, inklusive leversvigt og levernekrose er blevet observeret med imatinib. Når imatinib kombineres med højdosis kemoterapi, ses en øget forekomst af alvorlige leverreaktioner. Nøje monitoring af leverfunktionen skal udføres i tilfælde, hvor imatinib kombineres med kemoterapiregimer, som også vides at være forbundet med leverdysfunktion (se pkt. 4.5 og 4.8).

Væskeretention

Hos ca. 2,5 % af nyligt diagnosticerede CML-patienter i behandling med imatinib er der rapporteret tilfælde af svær væskeretention (pleuraeksudat, ødem, pulmonalt ødem, ascites, perifert ødem). Det anbefales derfor stærkt, at patienterne vejes jævnligt. Uventede, hurtige vægtstigninger bør undersøges nøje, og om nødvendigt bør understøttende terapi indledes, og relevante indgreb foretages. Der er i kliniske undersøgelser set øget incidens af disse hændelser hos ældre patienter og hos patienter med hjertesygdom i anamnesen. Der bør derfor udvises forsigtighed hos patienter med kardiel dysfunktion.

Patienter med hjertesygdom

Patienter med hjertesygdom, risikofaktorer for hjerteinsufficiens eller nyreinsufficiens i anamnesen skal monitoreres omhyggeligt, og alle patienter, som har symptomer forenelige med hjerte- eller nyreinsufficiens, bør undersøges og behandles.

Hos patienter med hypereosinofilt syndrom (HES) med skjult infiltration af HES-celler i myokardiet, har der været isolerede tilfælde af kardiogent shock/dysfunktion af venstre ventrikel i forbindelse med HES-celledegranulering ved initiering af imatinibterapi. Tilstanden blev rapporteret som værende reversibel ved indgift af systemiske steroider, understøttelse af kredsløbet og midlertidigt stop af imatinib. Da der er rapporteret tilfælde af hjertebivirkninger med imatinib, bør der foretages en nøje benefit/risk-vurdering hos HES/CEL-populationen før påbegyndelse af behandling.

Myelodysplastiske/myeloproliferative sygdomme med PDGFR-omlejring kan være forbundet med høje eosinofiltal. Undersøgelse hos en kardiolog, optagelse af ekkokardiogram og bestemmelse af serumtroponin bør derfor overvejes hos patienter med HES/CEL og hos patienter med MDS/MPD, som har høje eosinofiltal, før der gives imatinib. Hvis en af disse undersøgelser viser abnormalitet, bør opfølgning hos en kardiolog og profylaktisk brug af systemiske steroider (1-2 mg/kg) i en til to uger sammen med imatinib overvejes ved behandlingsstart.

Gastrointestinal blødning

I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST rapporteredes både gastrointestinale og intra-tumorale blødninger (se pkt. 4.8). Der er, baseret på tilgængelige data, ikke identificeret disponerende faktorer (for eksempel tumorstørrelse, tumorplacering, koagulationsforstyrrelser), der kan placere GIST-patienter i en højere risikogruppe for nogen af blødningstyperne. Da øget vaskularisering og blødningstendens er en del af sygdommens natur og det kliniske billede ved GIST, bør der hos alle patienter anvendes standardtiltag og -procedurer for monitorering og behandling af blødning.

Derudover er der efter markedsføring rapporteret *gastric antral vascular ecstasia* (GAVE), en sjælden form for gastrointestinal blødning, hos patienter med CML, ALL og andre sygdomme (se pkt. 4.8). Om nødvendigt kan det overvejes at ophøre med imatinib-behandling.

Tumorlysesyndrom

På grund af den mulige forekomst af tumorlysesyndrom (TLS) anbefales korrektion af klinisk signifikant dehydrering og behandling af forhøjede urinsyreniveauer før påbegyndelse af behandling med imatinib (se pkt. 4.8).

Reaktivering af hepatitis B

Reaktivering af hepatitis B er forekommet hos kroniske bærere af hepatitis B-virus (HBV), efter at patienten har fået en BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmer. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død.

Patienten bør testes for HBV-infektion før initiering af behandling med imatinib. En specialist i leversygdomme og i behandling af hepatitis B skal konsulteres, før behandling initieres hos patienter med positiv hepatitis B-serologi (herunder patienter med aktiv sygdom), og hvis patienten testes HBVpositiv under behandlingen. Bærere af HBV, hvor behandling med imatinib er nødvendig, skal overvåges tæt for tegn og symptomer på aktiv HBV-infektion i hele behandlingsperioden og i flere måneder efter behandlingsophør (se pkt. 4.8).

Fototoksicitet

Eksponering for direkte sollys bør undgås eller minimeres på grund af risikoen for fototoksicitet, der er forbundet med behandling med imatinib. Patienter bør instrueres i at tage forholdsregler såsom at bære beskyttende tøj eller bruge solcreme med en høj solbeskyttelsesfaktor (SPF).

Trombotisk mikroangiopati

BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere (TKI’er) er blevet associeret med trombotisk mikroangiopati (TMA), herunder enkeltstående rapporter for imatinib (se pkt. 4.8). Hvis laboratorie- eller kliniske fund associeret med TMA forekommer hos en patient, som er i behandling med imatinib, skal behandlingen seponeres og der skal foretages en grundig undersøgelse for TMA, inklusiv ADAMTS13-aktivitet og anti-ADAMTS13 antistofbestemmelse. Hvis niveauet af ADAMTS13-antistoffer er forøget samtidig med lav ADAMTS13-aktivitet, må behandlingen med imatinib ikke genoptages.

Laboratorieundersøgelser

Fuldstændige blodtællinger skal foretages jævnligt under behandling med imatinib. Behandling af CML-patienter med imatinib har været associeret med neutropeni eller trombocytopeni. Disse cytopenier opstår imidlertid sandsynligvis relateret til det sygdomsstadie, der behandles, og er hyppigere hos patienter med CML i accelereret fase eller blastkrise end hos patienter med CML i kronisk fase. Behandling med imatinib kan seponeres eller dosis kan reduceres, som anbefalet i pkt. 4.2.

Leverfunktionen (transaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase) bør monitoreres jævnligt hos patienter i imatinib-behandling.

Imatinib plasmaeksponeringen synes at være højere hos patienter med nedsat nyrefunktion end hos patienter med normal nyrefunktion, formentlig på grund af forhøjede plasmaniveauer af alpha-acid glucoprotein (AGP), et imatinib-bindende protein, hos disse patienter. Der bør anvendes mindste startdosis til patienter med nedsat nyrefunktion. Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med svært nedsat nyrefunktion. Doseringen kan reduceres, hvis den ikke tolereres (se pkt. 4.2 og 5.2).

Langtidsbehandling med imatinib kan være forbundet med en klinisk signifikant nedsættelse af nyrefunktionen. Nyrefunktionen bør derfor vurderes før behandlingsstart med imatinib og monitoreres omhyggeligt under behandlingen med særligt fokus på patienter, der har risikofaktorer for nedsat nyrefunktion. Hvis nedsat nyrefunktion observeres, skal passende håndtering og behandling i overensstemmelse med standard behandlingsguidelines iværksættes.

Pædiatrisk population

Der har været case-rapporter med væksthæmning hos børn og præ-teenagere, der fik imatinib. I et observationsstudie i den pædiatriske population med CML blev der rapporteret et statistisk signifikant fald (men med usikker klinisk relevans) i resultaterne for standardafvigelse af medianhøjde efter 12 og 24 måneders behandling i to små undergrupper, uanset pubertetsstatus og køn. Hos børn, der er i behandling med imatinib, anbefales tæt monitorering af væksten (se pkt. 4.8).

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Aktive stoffer, der kan **øge** plasmakoncentrationen af imatinib

Stoffer, der hæmmer cytochrom P450-isoenzymet CYP3A4- aktiviteten (f.eks. proteasehæmmere som indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol-antimykotika inklusiv ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; visse makrolider som f.eks. erythromycin, clarithromycin og telithromycin) kan nedsætte metaboliseringen og øge koncentrationerne af imatinib.

Der sås signifikant øgning i eksponeringen for imatinib (gennemsnitlig Cmax og AUC for imatinib steg med henholdsvis 26 % og 40 %) hos raske frivillige ved samtidig administration af enkeltdosis ketoconazol (en CYP3A4-hæmmer). Forsigtighed bør udvises, når imatinib administreres sammen med hæmmere af CYP3A4-familien.

Aktive stoffer, der kan **reducere** plasmakoncentrationen af imatinib

Stoffer, der inducerer CYP3A4-aktivitet (f.eks. dexamethason, phenytoin, carbamazepin, rifampicin, phenobarbital, fosphenytoin, primidon eller perikon (*Hypericum perforatum*) kan signifikant reducere eksponeringen for imatinib og dermed potentielt øge risikoen for terapeutisk svigt. Præbehandling med gentagne doser af rifampicin 600 mg efterfulgt af enkeltdosis imatinib 400 mg resulterede i fald i Cmax og AUC (0-∞) på mindst 54 % og 74 % af værdierne uden rifampicinbehandling. Lignende resultater blev observeret hos patienter med maligne gliomer behandlet med imatinib samtidig med indtagelse af enzyminducerende antiepileptiske lægemidler (EIAEDs) som carbamazepin, oxcarbazepin og phenytoin. Plasma AUC for imatinib blev reduceret med 73 % sammenlignet med patienter som ikke blev behandlet med EIAEDs. Samtidig anvendelse af rifampicin eller andre stærke CYP3A4-induktorer og imatinib bør undgås.

Aktive stoffer, hvis plasmakoncentration kan ændres af imatinib

Imatinib øger gennemsnitligt Cmax og AUC af simvastatin (et CYP3A4-substrat) henholdsvis 2 og 3,5 gange, hvilket indikerer, at imatinib hæmmer CYP3A4. Forsigtighed tilrådes derfor, når imatinib administreres sammen med CYP3A4-substrater med snævert terapeutisk interval (f.eks. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, dihydroergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel og quinidin). Imatinib kan øge plasmakoncentrationen af andre CYP3A4-metaboliserede lægemidler (for eksempel triazol-benzodiazepiner, dihydropyridincalciumantagonister, visse HMG-CoA reduktasehæmmere, såsom statiner osv.).

På grund af den øgede risiko for blødning ved brug af imatinib (f.eks. hæmoragi) bør patienter med behov for antikoagulantia have lavmolekylært heparin eller standardheparin i stedet for coumarinderivater som warfarin.

In *vitro* hæmmer imatinib cytokrom P450-isoenzymet CYP2D6- aktiviteten ved koncentrationer, der ligner dem, der påvirker CYP3A4’s aktivitet. 400 mg imatinib to gange daglig havde en inhibitorisk effekt på CYP2D6-medieret metoprololmetabolisme, som gav en stigning af Cmax og AUC for metoprolol på cirka 23 % (90 % CI [1,16 – 1,30]). Dosisjustering ser ikke ud til at være nødvendigt, når imatinib administreres samtidig med CYP2D6-substrater. Forsigtighed tilrådes dog ved CYP2D6-substrater med et snævert terapeutisk vindue som f.eks. metoprolol. Hos patienter, der behandles med metoprolol, bør klinisk monitorering overvejes.

*In vitro* hæmmer imatinib O-glucuronidationen af paracetamol med en Ki-værdi på 58,5 mikromol/l. Denne hæmning er ikke observeret *in vivo* efter administrationen af 400 mg imatinib og 1000 mg paracetamol. Højere doser af imatinib og paracetamol er ikke blevet undersøgt.

Der rådes derfor til forsigtighed, når høje doser imatinib og paracetamol anvendes samtidig.

Hos thyroidektomi patienter, der får levothyroxin, kan plasmaniveauet af levothyroxin være mindsket, når imatinib gives samtidig (se pkt. 4.4). Det anbefales derfor at udvise forsigtighed. Mekanismen for den observerede interaktion er dog endnu ukendt.

Hos Ph+ALL patienter er der klinisk erfaring med administration af imatinib sammen med kemoterapi (se pkt. 5.1), men interaktionsstudier mellem imatinib og kemoterapiregimer er ikke tilstrækkeligt karakteriseret. Bivirkninger af imitanib f.eks. hepatotoksicitet, myelosuppression eller andre kan øges. Det er rapporteret, at samtidig brug med L-asparaginase kan være associeret med øget hepatotoksicitet (se pkt. 4.8). Brug af imatinib i denne kombination kræver derfor særlig forsigtighed.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal tilrådes at anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 15 dage efter ophør af behandlingen med imatinib.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af imatinib til gravide kvinder. Der har efter markedsføring været rapporter om spontane aborter og medfødte abnormaliteter hos spædbørn født af kvinder, som har taget imatinib. Dyreforsøg har dog påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3) og den potentielle risiko for fostret er ukendt. Imatinib bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis imatinib anvendes under graviditet, skal patienten informeres om den potentielle risiko for fostret.

Amning

Der er begrænset information om fordelingen af imatinib i human mælk. Studier med to ammende kvinder viste, at både imatinib og dets aktive metabolit kan udskilles i human mælk. Mælk/plasmaratio undersøgt i en enkelt patient blev bestemt til at være 0,5 for imatinib og 0,9 for metabolitten, hvilket tyder på en større udskillelse af metabolitten i mælk. Den totale koncentration af imatinib og metabolitten og spædbørns maksimale daglige indtagelse af mælk taget i betragtning forventes det, at den totale eksponering er lav (~ 10 % af den terapeutiske dosis). Da effekten af lavdosiseksponering af imatinib hos spædbarnet er ukendt, bør kvinder ikke amme under behandlingen og i mindst 15 dage efter ophør af behandlingen med imatinib.

Fertilitet

I prækliniske studier var fertiliteten hos han- og hunrotter ikke påvirket, selvom der blev observeret påvirkning af reproduktionsparametre (se pkt. 5.3). Der er ikke udført studier med patienter, der fik imatinib, og dets virkning på fertilitet og gametogenese.

Patienter, der bekymrer sig om deres fertilitet under imatinib-behandling, bør konsultere deres læge.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Patienter skal advares om, at de kan opleve bivirkninger som svimmelhed, sløret syn eller døsighed under behandling med imatinib. Forsigtighed anbefales derfor, når der føres motorkøretøj eller betjenes maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Patienter med fremskredne stadier af maligne lidelser kan frembyde en kompleks blanding af sygdomsbilleder, der kan gøre det svært at vurdere årsagen til bivirkninger på grund af de forskellige symptomer relateret til den underliggende sygdom, sygdommens progression og samtidig administration af adskillige lægemidler.

I kliniske undersøgelser i CML blev der hos 2,4 % af nydiagnosticerede patienter, hos 4 % af patienterne i sen kronisk fase efter svigtende interferonbehandling, hos 4 % af patienterne i accelereret fase efter svigtende interferonbehandling og hos 5 % af patienterne i blastkrise efter svigtende interferonbehandling observeret seponering af undersøgelsesmedicinen på grund af lægemiddelrelaterede bivirkninger. Hos 4 % af GIST-patienterne blev undersøgelsesmedicinen seponeret på grund af lægemiddelrelaterede bivirkninger.

Bivirkningsmønstret var, med 2 undtagelser, det sammme ved alle indikationer. Der sås hyppigere myelosuppression hos CML-patienter end hos GIST-patienter, hvilket sandsynligvis skyldes primærsygdommen. I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST, oplevede 7 (5 %) af patienterne CTC-grad 3/4: gastrointestinale blødninger (3 patienter), intratumorale blødninger (3 patienter) eller begge dele (1 patient). De gastrointestinale tumorer kan have været blødningskilden ved den gastrointestinale blødning (se pkt. 4.4). Gastrointestinal og tumoral blødning kan være alvorlig og i visse tilfælde fatal. De mest almindelige rapporterede (≥ 10 %) lægemiddelrelaterede bivirkninger var i begge patientgrupper: let kvalme, opkastning, diarré, abdominalsmerter, træthed, myalgi og muskelkramper samt udslæt. Overfladiske ødemer var et hyppigt fund i alle undersøgelser og blev primært beskrevet som værende periorbitale eller ødemer i nedre ekstremiteter. Disse ødemer var dog sjældent svære og kunne behandles med diuretika, andre understøttende tiltag eller ved at reducere dosis af imatinib.

Når imatinib blev kombineret med højdosis kemoterapi hos Ph+ ALL patienter, sås forbigående levertoksicitet i form af forhøjet transaminase og hyperbilirubinæmi. Under hensyntagen til den begrænsede sikkerhedsdatabase er de bivirkninger, der hidtil er rapporteret hos børn, i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for voksne patienter med Ph+ ALL. Sikkerhedsdatabasen for børn med Ph+ ALL er meget begrænset. Der er dog ikke identificeret nye forhold vedrørende sikkerheden.

Diverse bivirkninger, som for eksempel pleuraeksudat, ascites, lungeødem og hurtig vægtstigning med eller uden overfladiske ødemer, kan kollektivt betegnes som "væskeretention". Disse tilfælde blev sædvanligvis behandlet ved midlertidigt at tilbageholde behandling med imatinib, og behandle med diuretika og andre relevante, understøttende tiltag. I nogle tilfælde kan disse tilstande dog være alvorlige eller livstruende, og flere patienter med blastkrise døde med en kompleks anamnese af pleuraeksudat, kongestivt hjerteinsufficiens og nyresvigt. Der var ingen særlige sikkerhedsmæssige fund i pædiatriske kliniske undersøgelser.

Bivirkninger

Bivirkninger rapporteret med mere end et isoleret tilfælde er listet nedenfor efter organklasse og frekvens. Frekvenskategorier er defineret ved brug af følgende konvention: meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter frekvens med de hyppigste først.

Bivirkninger og deres frekvens er angivet i Tabel 1.

**Tabel 1 Opsummering af bivirkninger**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** | | | |
| *Ikke almindelig* | | | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumoni1, sinuitis, cellulitis, infektioner i øvre luftveje, influenza, urinvejsinfektion, gastroenteritis, sepsis |
| *Sjælden* | | | Svampeinfektion |
| *Ikke kendt* | | | Reaktivering af hepatitis B\* |
| **Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)** | | | |
| *Sjælden* | | | Tumorlysesyndrom |
| *Ikke kendt* | | | Tumorblødning/tumornekrose\* |
| **Immunsystemet** | | | |
| *Ikke kendt* | | | Anafylaktisk shock\* |
| **Blod og lymfesystem** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Neutropeni, trombocytopeni, anæmi |
| *Almindelig* | | | Pancytopeni, febril neutropeni |
| *Ikke almindelig* | | | Trombocytæmi, lymfopeni, knoglemarvsdepression, eosinofili, lymfadenopati |
| *Sjælden* | | | Hæmolytisk anæmi, trombotisk mikroangiopati |
| **Metabolisme og ernæring** | | | |
| *Almindelig* | | | Anoreksi |
| *Ikke almindelig* | | | Hypokaliæmi, øget appetit, hypofosfatæmi, nedsat appetit, dehydrering, gigt, hyperurikæmi, hyperkalcæmi, hyperglykæmi, hyponatriæmi |
| *Sjælden* | | | Hyperkaliæmi, hypomagnesiæmi |
| **Psykiske forstyrrelser** | | | |
| *Almindelig* | | | Insomni |
| *Ikke almindelig* | | | Depression, nedsat libido, angst |
| *Sjælden* | | | Konfusion |
| **Nervesystemet** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Hovedpine2 |
| *Almindelig* | | | Svimmelhed, paræstesi, smagsforstyrrelser, hypoæstesi |
| *Ikke almindelig* | | | Migræne, døsighed, synkope, perifer neuropati, hukommelsessvigt, iskias, restless leg syndrome, tremor, hjerneblødning |
| *Sjælden* | | | Øget interkranielt tryk, kramper, synsnervebetændelse |
| *Ikke kendt* | | | Cerebralt ødem\* |
| **Øjne** | | | |
| *Almindelig* | | | Øjenlågsødem, øget tåreflåd, konjunktivalblødning, konjunktivitis, øjentørhed, sløret syn |
| *Ikke almindelig* | | | Øjenirritation, øjensmerter, orbitalt ødem, sclerablødning, retinablødning, blepharitis, makulært ødem |
| *Sjælden* | | | Katarakt, glaukom, papilødem |
| *Ikke kendt* | | | Glaslegemeblødning\* |
| **Øre og labyrint** | | | |
| *Ikke almindelig* | | | Vertigo, tinnitus, tab af hørelse |
| **Hjerte** | | | |
| *Ikke almindelig* | Palpitationer, takykardi, hjerteinsufficiens3, lungeødem | | |
| *Sjælden* | Arytmi, atrieflimren, hjertestop, myokardieinfarkt, angina pectoris, perikardiel effusion | | |
| *Ikke kendt* | Perikardit\*, hjertetamponade\* | | |
| **Vaskulære sygdomme4** | | | |
| *Almindelig* | | | *Flushing*, blødning. |
| *Ikke almindelig* | | | Hypertension, hæmatom, subduralt hæmatom, kuldefornemmelser i ekstremiteter, hypotension, Raynaud’s syndrom |
| *Ikke kendt* | | | Trombose/emboli\* |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** | | | |
| *Almindelig* | | | Dyspnø, næseblod, hoste |
| *Ikke almindelig* | | | Pleuraekssudat5, faryngolaryngeale smerter, pharyngitis |
| *Sjælden* | | | Pleuralgi, lungefibrose, pulmonal hypertension, pulmonal blødning |
| *Ikke kendt* | | | Akut respirationssvigt11\*, interstitiel lungesygdom\* |
| **Mave-tarm-kanalen** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Kvalme, diarré, opkast, dyspepsi, abdominalsmerter6 |
| *Almindelig* | | | Flatulens, abdominal udspilling, gastrooesophageal refluks, obstipation, mundtørhed, gastritis |
| *Ikke almindelig* | | | Stomatitis, mundulcera, gastrointestinalblødning7, sure opstød, melæna, betændelse i spiserøret, ascites, mavesår, hæmatemese, cheilitis, dysfagi, pankreatitis |
| *Sjælden* | | | Colitis, ileus, inflammatorisk tarmsygdom |
| *Ikke kendt* | | | Ileus/intestinal obstruktion\*, gastrointestinal perforation\*, diverticulitis\*, gastric antral vascular ectasia (GAVE)\* |
| **Lever og galdeveje** | | | |
| *Almindelig* | | Forhøjede leverenzymer | |
| *Ikke almindelig* | | Hyperbilirubinæmi, hepatitis, gulsot | |
| *Sjælden* | | Leversvigt8, levernekrose | |
| **Hud og subkutane væv** | | | |
| *Meget almindelig* | | Periorbitalt ødem, dermatitis/eksem/udslæt | |
| *Almindelig* | | Pruritus, ansigtsødem, tør hud, erythem, alopeci, natlig svedtendens, lysoverfølsomhedsreaktion | |
| *Ikke almindelig* | | Pustuløst udslæt, kontusion, øget svedtendens, urticaria, ecchymose, let til knubs og mærker, hypotrichosis, hypopigmentering af huden, dermatitis exfoliativa, onychoclasi, folliculitis, petechier, psoriasis, purpura, hyperpigmentering af huden, bulløst udslæt, pannikulitis12 | |
| *Sjælden* | | Akut febril neutrofil dermatose (Sweets syndrom), misfarvning af negle, angioødem, vesikulært udslæt, erythema multiforme, leukocytoklastisk vasculitis, Stevens-Johnson syndrom, akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP), pemfigus\* | |
| *Ikke kendt* | | Palmoplantar erytrodysæstesi syndrom\*, lichenoid keratosis\*, lichen planus\*, toksisk epidermal nekrolyse\*, medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*, pseudoporfyri\* | |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Muskelspasmer og kramper, muskuloskeletale smerter herunder myalgi9, artralgi, knoglesmerter10 |
| *Almindelig* | | | Hævelse af led |
| *Ikke almindelig* | | | Stivhed i led og muskler, osteonekrose\* |
| *Sjælden* | | | Musklesvaghed, arthritis, rabdomyolyse/myopati |
| *Ikke kendt* | | | Væksthæmning hos børn\* |
| **Nyrer og urinveje** | | | |
| *Ikke almindelig* | | | Nyresmerter, hæmaturi, akut nyresvigt, øget vandladningsfrekvens |
| *Ikke kendt* | | | Kronisk nyresvigt |
| **Det reproduktive system og mammae** | | | |
| *Ikke almindelig* | | Gynækomasti, erektil dysfunktion, menoragi, uregelmæssig menstruation, seksuel dysfunktion, smerter i brystvorterne, brystforstørrelse, skrotalt ødem | |
| *Sjælden* | | Hæmoragisk corpus luteum/ hæmoragisk ovariecyste | |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Væskeretention og ødem, træthed |
| *Almindelig* | | | Svaghed, pyreksi, anasarka, kuldegysninger og kulderystelser |
| *Ikke almindelig* | | | Brystsmerter, utilpashed |
| **Undersøgelser** | | | |
| *Meget almindelig* | | | Vægtstigning |
| *Almindelig* | | | Vægttab |
| *Ikke almindelig* | | | Forhøjet serumkreatinin, forhøjet serumkreatinkinase og forhøjet serumlaktatdehydrogenase, forhøjet alkalisk fosfatase |
| *Sjælden* | | | Forhøjet serumamylase |

* Denne type bivirkninger er hovedsageligt blevet rapporteret efter markedsføring af imatinib. Det inkluderer spontane kasuistikker såvel som alvorlige bivirkninger fra igangværende studier, expanded access programmer, klinisk farmakologiske studier og eksplorative studier med ikke godkendte indikationer. Eftersom disse bivirkninger er rapporteret fra en population af ukendt størrelse, er det ikke altid muligt at bestemme frekvensen pålideligt eller at fastlægge en kausal sammenhæng med eksponering for imatinib.

1 Pneumoni blev oftest observeret hos patienter med transformeret CML og hos patienter med GIST.

2 Hovedpine var almindeligst hos GIST-patienter.

3 På patientårsbasis blev kardielle hændelser, herunder hjerteinsufficiens, observeret oftere hos patienter med transformeret CML end hos patienter med kronisk CML.

4 Flushing var almindeligst host patienter med GIST, og blødning (hæmatom og blødning) var almindeligst hos patienter med GIST og med transformeret CML (CML-AP og CML-BC).

5 Pleural effusion blev observeret oftere hos patienter med GIST og hos patienter med transformeret CML (CML-AP og CML-BC) end hos patienter med kronisk CML.

6+7 Abdominalsmerter og gastrointestinalblødning blev oftest observeret hos patienter med GIST.

8 Der er rapporteret tilfælde af letalt leversvigt og levernekrose

9 Muskuloskeletale smerter under behandling med imatinib eller efter seponering er blevet observeret efter markedsføring.

10 Muskuloskeletale smerter og relaterede hændelser blev observeret oftere hos patienter med CML end hos patienter med GIST.

11 Der er blevet rapporteret dødelige tilfælde hos patienter med fremskreden sygdom, alvorlige infektioner, alvorlig neutropeni og andre alvorlige, samtidige tilstande.

12 Inklusive erythema nodosum

Afvigelser i laboratorieværdier

*Hæmatologi*

Cytopeni hos CML-patienter, særligt neutropeni og trombocytopeni, har været gennemgående fund i alle undersøgelser med tegn på større hyppighed ved doser ≥750 mg (fase I undersøgelse). Incidensen af cytopeni hang imidlertid også tydeligt sammen med sygdomsstadiet, idet hyppighed af 3. eller 4. grads neutropeni (ANC <1,0 x 109 /l) og trombocytopeni (trombocyttal <50 x 109 /l) var 4–6 gange højere ved blastkrise og accelereret fase (59–64 % og 44–63 % for henholdsvis neutropeni og trombopeni) end ved sammenligning med nydiagnosticerede patienter med kronisk fase CML (16,7 % neutropeni og 8,9 % trombocytopeni). Der sås 4. grads neutropeni (ANC <0,5 x 109 /l) og trombopeni (trombocyttal <10 x 109 /l) hos henholdsvis 3,6 % og <1 % af patienterne med nydiagnosticeret CML i kronisk fase. Den gennemsnitlige varighed af neutropeni- og trombocytopeniepisoderne varierede sædvanligvis fra henholdsvis 2–3 uger og 3–4 uger. Disse episoder kan sædvanligvis behandles med enten dosisreduktion eller seponering af imatinib, men kan i sjældne tilfælde medføre permanent seponering af behandlingen. De hyppigst observerede alvorlige bivirkninger hos børn med CML var grad 3 eller 4 cytopenier med neutropeni, trombocytopeni og anæmi. Disse opstår almindeligvis indenfor de første måneders behandling.

I undersøgelsen med patienter med inoperabel og/eller metastaserende GIST rapporteredes anæmi grad 3 og 4 hos henholdsvis 5,4% og 0,7% af patienterne, hvilket kan hænge sammen med gastrointestinal eller intra-tumoral blødning, i hvert fald hos enkelte af patienterne. Grad 3 og 4 neutropeni sås hos henholdsvis 7,5% og 2,7% af patienterne og grad 3 trombocytopeni hos 0,7% af patienterne. Ingen patienter udviklede grad 4 trombocytopeni. Fald i leukocytter (WBC) og neutrofiltal sås primært i løbet af de første 6 uger af behandlingen, herefter sås relativ stabilisering af værdierne.

*Biokemi*

Svære stigninger i transaminaser (<5 %) eller bilirubin (<1 %) blev observeret hos CML-patienterne og blev sædvanligvis behandlet med dosisreduktion eller seponering (den gennemsnitlige varighed af disse episoder var ca. 1 uge). Færre end 1 % af CML-patienterne fik seponeret behandlingen permanent på grund af abnormaliteter i levertal. Der blev hos GIST patienter (studie B2222) observeret stigning i grad 3 eller 4 ALAT (alaninaminotransferase) hos 6,8% og stigning i grad 3 eller 4 ASAT (aspartataminotransferase) hos 4,8%. Stigning af bilirubin var under 3%.

Der har været tilfælde af cytolytisk og cholestatisk hepatitis samt leversvigt, i nogle tilfælde var udfaldet letalt, inkluderende én patient, der fik højdosis paracetamol.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hepatitis B reaktivering*

Reaktivering af hepatitis B er beskrevet i forbindelse med behandling med BCR-ABL-tyrosinkinasehæmmere. I nogle tilfælde har dette medført akut leversvigt eller fulminant hepatitis, førende til levertransplantation eller død (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er begrænset erfaring med doser højere end den anbefalede terapeutiske dosis. Enkelte tilfælde af overdosering med imatinib er blevet spontant rapporteret i litteraturen. I tilfælde af overdosis bør patienten observeres og passende symptomatisk behandling institueres. Generelt var de rapporterede udfald i disse sager "forbedret" eller "blevet rask". Tilfælde, der er blevet rapporteret i forskellige dosisintervaller, er følgende:

*Voksen population*

1200 til 1600 mg (varighed varierer mellem 1 og 10 dage): Kvalme, opkastning, diarré, rødme, erytem, ødem, hævelse, træthed, muskelkramper, trombocytopeni, pancytopeni, abdominalsmerter, hovedpine, nedsat appetit.

1800 til 3200 mg (så høj som 3200 mg daglig i 6 dage): Svaghed, myalgi, øge tkreatininfosfokinase, øget bilirubin, gastrointestinale smerter.

6400 mg (enkeltdosis): Der er beskrevet et tilfælde i litteraturen om en patient, der fik kvalme, opkastning, abdominalsmerter, feber, hævelse af ansigt, nedsat neutrofiltal, stigning i transaminaser.

8 til 10 g (enkeltdosis): Opkastning og gastrointestinale smerter er blevet rapporteret.

*Pædiatrisk population*

En 3-årig dreng, der fik en enkelt dosis på 400 mg, oplevede opkastning, diarré og appetitløshed, og en anden 3-årig dreng, der fik en enkelt dosis på 980 mg, oplevede nedsat antal hvide blodlegemer og diarré.

I tilfælde af overdosering bør patienten observeres, og der bør gives relevant understøttende behandling.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, BCR-ABL tyrosinkinasehæmmer, ATC-kode: L01EA01.

Virkningsmekanisme

Imatinib er et lille molekyle. Det er en potent protein-tyrosinkinasehæmmer, der hæmmer aktiviteten af Bcr-Abl-tyrosinkinase (TK) såvel som adskillige TK-receptorer: Kit, receptoren for stamcellefaktoren (SCF) kodet for af c-kit proto-onkogenet, discoidin-domænereceptorerne (DDR1 og DDR2), receptoren for den kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og receptorerne for trombocytafledte vækstfaktorer alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib kan også hæmme cellulære signaler medieret ved aktivering af disse receptorkinaser

Farmakodynamisk virkning

Imatinib er en protein-tyrosinkinasehæmmer, som potent hæmmer Bcr-Abl tyrosinkinasen *in vitro, in vivo* og på cellulært niveau. Stoffet hæmmer selektivt proliferationen og inducerer apoptosis i BcrAbl-positive cellelinier såvel som i friske leukæmiceller fra Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) CML og hos patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL).

I dyremodeller, hvor der anvendes Bcr-Abl-positive tumorceller, har stoffet som enkeltstof *in vivo* antitumoraktivitet.

Imatinib hæmmer også receptortyrosinkinaserne for trombocyt-afledte vækstfaktorer (PDGF), PDGF-R, og stamcellefaktorer (SCF), c-Kit, og hæmmer PDGF- og SCF-medierede cellulære signaler. *In vitro* hæmmer imatinib proliferationen og inducerer apoptose i cellerne i gastrointestinale stromale tumorer (GIST), som udtrykker en aktiverende kit-mutation. Vedvarende aktivering af PDGF-receptoren eller Abl protein tyrosinkinase, der opstår på grund af en fusion med andre proteiner eller konstitutiv produktion af PDGF er blevet impliceret i patogenesen af MDS/MPD, HES/CEL og DFSP. Imatinib hæmmer signaleringen og vækst af celler, der drives af dysreguleret PDGFR og Abl kinaseaktivitet.

Kliniske studier vedrørende kronisk myeloid leukæmi

Imatinibs effekt er baseret på generelle hæmatologiske og cytogene responsrater og progressionsfri overlevelse. Der er ingen kontrollerede undersøgelser, undtagen hos nyligt diagnosticerede kronisk fase CML-patienter, der har vist klinisk bedring såsom forbedring af sygdomsrelaterede symptomer eller øget overlevelse.

Der er udført 3 store, internationale, åbne, ikke-kontrollerede fase II undersøgelser med patienter med Philadelphia-kromosom-positiv (Ph+) CML i fremskreden blastkrise eller accelereret fase, andre Ph+ - leukæmier eller med CML i kronisk fase men tidligere behandlet med alfa-interferonbehandling (IFN) uden effekt. Der er gennemført en større, åben, international, randomiseret, fase III multicenterundersøgelse med patienter med nydiagnosticeret Ph+ CML. Derudover er der behandlet børn i 2 fase I- studie og et fase II- studie.

I de kliniske studier var 38-40 % af patienterne ≥60 år, og 10-12 % af patienterne var ≥70 år.

*Kronisk fase, nydiagnosticeret*

Dette fase III-studie hos voksne patienter sammenlignede enkeltstof-behandling med imatinib med behandling med en kombination af interferon-alfa (IFN) og cytarabin (Ara-C). Patienter, der ikke viste respons (manglende fuldstændig hæmatologisk respons (CHR) efter 6 måneder, øget leukocyttal, intet større cytogenetisk respons (MCyR) efter 24 måneder), tab af respons (tab af CHR eller MCyR) eller svær intolerance over for behandling, fik lov at krydse over til den anden behandlingsarm. I imatinib-armen blev patienterne behandlet med 400 mg daglig. I IFN-armen blev patienterne behandlet med en måldosis IFN på 5 MIE/m2/dag subkutant i kombination med subkutant Ara-C 20 mg/m2/dag i 10 dage/måned.

I alt randomiseredes 1.106 patienter, 553 til hver arm. *Baseline-*karakteristika var velafbalancerede mellem de to arme. Gennemsnitsalderen var 51 år (range 18-70 år), med 21,9 % patienter ≥60 år. 59 % var mænd, 41 % kvinder; 89,9 % var af kaukasisk afstamning og 4,7 % af negroid afstamning. Medianvarigheden af førstevalgsbehandling var henholdsvis 82 og 8 måneder i imatinib- og INF-armene 7 år efter, at den sidste patient var rekrutteret. Medianvarigheden af andenlinje-behandling med imatinib var 64 måneder. Overordnet var den gennemsnitlige daglige dosis 406 ± 76 mg hos patienter, som fik imatinib som førstevalg. Studiets primære effektmål er progressionsfri overlevelse. Progression blev defineret som enhver af følgende hændelser: progression til accelereret fase eller blastkrise, død, tab af CHR eller MCyR, eller patienter der ikke opnår CHR eller øget leukocyttal på trods af relevant terapeutisk behandling. Større cytogenetisk respons, hæmatologisk respons, molekulær respons (evaluering af minimal tilbageværende sygdom), tid til accelereret fase eller blastkrise samt overlevelse er de sekundære hovedeffektmål. Responsdata fremgår af tabel 2.

**Tabel 2. Respons i studiet vedrørende nydiagnosticeret CML (84 måneders data)**

|  |
| --- |
| **Imatinib IFN+Ara-C**  **(Bedste respons)** n=553 n=553 |
| **Hæmatologisk respons**  CHR rate n (%) 534 (96,6 %)\* 313 (56,6 %)\*  [95 % CI] [94,7 %, 97,9 %] [52,4 %, 60,8 %]  **Cytogenetisk respons**  Major respons n (%) 490 (88,6 %)\* 129 (23,3 %)\*  [95 % CI] [85,7 %, 91,1 %] [19,9 %, 27,1 %]  Komplet CyR n (%) 456 (82,5 %)\* 64 (11,6 %)\*  Delvis CyR n (%) 34 (6,1 %) 65 (11,8 %)  **Molekulær 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, Fischer’s exact test  \*\* Procentvise molekylære respons er baseret på tilgængelige prøver.  **Hæmatologiske responskriterier (alle respons skal bekræftes efter ≥ 4 uger):**  Leukocytter < 10 x 109/l, trombocytter < 450 x 109/l, myelocytter+metamyelocytter < 5 % i blod, ingen blaster og promyelocytter i blod, basofile < 20 %, ingen ekstramedullær påvirkning.  **Cytogenetiske responskriterier:** fuldstændig (0 % Ph+ metafaser), delvis (1–35 %), mindre (36– 65 %) eller minimal (66–95 %). Et større respons (0–35 %) omfatter både fuldstændig og delvis respons  **Molekulær major responskriterier**: I den perifere blodreduktion på ≥3 logaritmer i antallet af BcrABL-transkriptioner (målt ved real-time kvantitativ reverse transkriptase PCR assay) over for en standardiserede baseline. |

Frekvensen for fuldstændig hæmatologisk respons, større cytogenetisk respons og fuldstændig cytogenetisk respons for førstevalgsbehandling blev estimeret ved brug af Kaplan-Meier-metoden, hvor patienter, der ikke responderede, blev sorteret fra ved datoen for sidste undersøgelse. Ved brug af denne metode øgedes den estimerede kumulative responsfrekvens for førstevalgsbehandling med imatinib fra 12 måneders behandling til 84 måneders behandling som følgende: CHR fra 96,4 % til 98,4 % og CCyR fra 69,5 % til 87,2 %).

Ved 7-års opfølgning var der 93 (16,8 %) progressionshændelser i imatinib-armen: 37 (6,7 %) omhandlede progression til accelereret fase/blastkrise, 31 (5,6 %) tab af MCyR, 15 (2,7 %) tab af CHR eller stigning i WBC, og 10 (1,8 %) dødsfald ikke relateret til CML. Til sammenligning var der 165 (29,8 %) hændelser i IFN+Ara-C-armen, af hvilke 130 opstod under førstevalgsbehandling med IFN+Ara-C.

Den estimerede frekvens af patienter fri for progressions til fremskreden fase eller blastkrise efter 84 måneder var signifikant højere i imatinib-armen end i IFN-armen (92,5 % *vs.* 85,1 %, p<0,001). Den årlige frekvens for progression til fremskreden fase eller blastkrise aftog, jo længere behandlingen stod på, og var mindre end 1 % årlig i fjerde og femte år. Den estimerede progressionsfri overlevelse efter 84 måneder var 81,2 % i imatinib-armen og 60,6 % i kontrolarmen (p<0,001). Årlige frekvenser af enhver type progression blev reduceret over tid med Imatinib.

I alt døde 71 (12,8 %) og 85 (15,4 %) patienter i henholdsvis imatinib- og IFN+Ara-C-grupperne. Ved 84 måneder var den estimerede samlede overlevelse 86,4 % (83, 90) *vs.* 83,3 % (80, 87) i henholdsvis de randomiserede imatinib- og IFN+Ara-C-grupper (p=0,073, log-rank test). Dette tid-til-hændelse effektmål er stærkt påvirket af det høje antal skift fra IFN+Ara-C til imatinib. Effekten af imatinib-behandling på overlevelse i kronisk fase, nyligt diagnostiseret CML er blevet yderligere undersøgt i en retrospektiv analyse af ovenstående rapporterede imatinib-data med primærdata fra et andet fase III-studie hvor IFN+Ara-C (n=325) blev anvendt i et tilsvarende behandlingsregime. I denne retrospektive analyse af total overlevelse blev imatinibs overlegenhed vist i forhold til IFN+Ara-C (p<0,001); inden for 42 måneder var 47 (8,5 %) imatinib-patienter og 63 (19,4 %) IFN+Ara-C-patienter døde.

Graden af cytogenisk respons og molekylært respons havde en klar effekt på langtidsudfaldet for patienter i imatinib-behandling. Hvor estimeret 96 % (93 %) af patienterne med CCyR (PCyR) ved 12 måneder var fri for progression til accelereret fase/blastkrise ved 84 måneder, var kun 81 % af patienterne uden MCyR ved 12 måneder fri for progression til fremskreden CML ved 84 måneder (p<0,001 samlet, p=0,25 mellem CCyR og PCyR). For patienter med reduktion i Bcr-Abl transkripter på mindst 3 logaritmer ved 12 måneder, var sandsynligheden for at forblive fri for progression til accelereret fase/blastkrise 99 % efter 84 måneder. Lignende resultater fandtes baseret på analysen efter 18 måneder.

I dette studie var dosisoptrapning tilladt fra 400 mg daglig til 600 mg daglig og derefter fra 600 mg daglig til 800 mg daglig. Efter 42 måneders opfølgning fik 11 patienter bekræftet tab (inden for 4 uger) af cytogenetiske respons (indenfor 4 uger). Af disse 11 patienter, blev 4 patienter optrappet til 800 mg daglig, hvoraf 2 af dem genopnåede cytogenetisk respons (1 delvist og 1 fuldstændigt, og den sidst nævnte opnåede også et molekulær respons), mens kun 1 af de 7 patienter, som ikke fik større dosis, genopnåede et fuldstændigt cytogenetisk respons. Procentdelen af nogle bivirkninger var højere hos de 40 patienter, hvor dosis blev øget til 800 mg daglig sammenlignet med patientpopulationen inden dosisstigning (n=551). De mere hyppige bivirkninger var gastrointestinalblødning, konjunktivitis og stigning i transaminase eller bilirubin. Andre bivirkninger blev indberettet med lavere eller den samme hyppighed.

*Kronisk fase; manglende effekt med Interferon*

532 voksne patienter blev behandlet med en startdosis på 400 mg. Patienterne blev fordelt i 3 hovedkategorier: manglende hæmatologisk effekt (29 %), manglende cytogenetisk effekt (35 %) eller interferonintolerans (36 %). Patienterne havde i gennemsnit tidligere modtaget 14 måneders IFN-behandling med doser ≥ 25 x 106 IU/uge og var alle i sen kronisk fase med en gennemsnitlig tid siden diagnose på 32 måneder. Undersøgelsens primære effektvariable var graden af det cytogenetiske hovedrespons (fuldstændigt plus partielt respons, 0–35 % Ph+-metafaser i knoglemarven).

I dette studie opnåede 65 % af patienterne et cytogenetisk hovedrespons, som var fuldstændigt hos 53 % (bekræftet 43 %) af patienterne (Tabel 3). Fuldstændigt hæmatologisk respons blev opnået hos 95 % af patienterne.

*Accelereret fase*

Der inkluderedes 235 voksne patienter med accelereret sygdomsfase. De første 77 patienter startede med en dosis på 400 mg, protokollen blev efterfølgende ændret og tillod højere doser, hvorefter de resterende 158 patienter startede med en dosis på 600 mg.

Den primære effektvariable var graden af hæmatologisk hovedrespons, rapporteret enten som fuldstændigt hæmatologisk respons, intet tegn på leukæmi (f.eks. clearance af blaster fra knoglemarv og blod, men uden fuldstændig restitution i perifert blod som ved fuldstændigt respons) eller remission til CML i kronisk fase. Der opnåedes konfirmeret hæmatologisk respons hos 71,5 % af patienterne (Tabel 3). Væsentligt er det, at 27,7 % af patienterne også opnåede et cytogenetisk hovedrespons, hvilket var fuldstændigt hos 20,4 % (bekræftet 16 %) af patienterne. For patienter behandlet med 600 mg, var de nuværende estimater for median progressionsfri overlevelse og overlevelse i det hele taget henholdsvis 22,9 og 42,5 måneder.

*Myeloid blastkrise*

Der inkluderedes 260 patienter med myeloid blastkrise. 95 (37 %) havde tidligere modtaget kemoterapi til behandling af enten accelereret fase eller blastkrise ("tidligere behandlede patienter"), hvorimod 165 (63 %) ikke havde ("ubehandlede patienter"). De første 37 patienter startede med 400 mg, protokollen blev efterfølgende ændret og tillod højere doser, hvorefter de resterende 223 patienter startede med 600 mg.

Den primære effekt variabel var graden af hæmatologisk hovedrespons, rapporteret enten som fuldstændigt hæmatologisk respons, intet tegn på leukæmi eller remission til CML i kronisk fase med anvendelse af samme kriterier som i studiet med patienter i accelereret fase. I dette studie opnåede 31 % af patienterne et hæmatologisk respons (36 % af de tidligere ubehandlede patienter og 22 % af de tidligere behandlede patienter) (tabel 3). Hovedresponsniveauet var også større hos patienter behandlet med 600 mg (33 %) sammenlignet med patienter behandlet med 400 mg (16 %, p=0,0220). Den aktuelle estimerede gennemsnitlige overlevelse hos tidligere ubehandlede patienter og behandlede patienter var henholdsvis 7,7 og 4,7 måneder.

*Lymfoid blastkrise*

Der inkluderedes et begrænset antal patienter i fase I-studier (n=10). Incidensen af hæmatologisk respons var 70 % med en varighed på 2**-**3 måneder.

**Tabel 3 Respons hos voksne CML-patienter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Studie 0110  37 måneders data. Kronisk fase, IFN-svigt  (n=532) | Studie 0109  40,5 måneders data  Accelereret fase  (n=235) | | Studie 0102  38 måneders data  Myeloid blastkrise  (n=260) |
| % patienter (CI95 %) | | | | |
| Hæmatologisk respons1  Fuldstændigt hæmatologisk respons (CHR)  Intet tegn på leukæmi (NEL)  Remission til kronisk fase (RTC) | 95 % (92,3-96,3)  95 %  Ikke relevant  Ikke relevant | 71 % (65,3-77,2)  42 %  12 %  17 % | 31 % (25,2–36,8)  8 %  5 %  18 % | |
| Cytogenetisk hovedrespons2  Fuldstændigt  (Bekræftet3) [95 % CI]  Delvist | 65 % (61,2-69,5)  53 %  (43 %) [38,6-47,2]  12 % | 28 % (22,0-33,9)  20 %  (16 %) [11,3-21,0]  7 % | 15 % (11,2–20,4)  7 %  (2 %) [0,6-4,4]  8 % | |
| 1Hæmatologiske responskriterier (hvert respons skal bekræftes efter ≥4 uger):  **CHR: Studie 0110 [leukocytter <10 x 109/l, trombocytter <450 x 109/l, myelocyt + metamyelocyt <5 % i blodet, ingen blaster eller promyelocytter i blodet, basophiler <20 %, ingen ekstramedullær involvering] og i studie 0102 og 0109 [ANC ≥ 1,5 x 109/l, trombocytter ≥ 100 x 109/l, ingen blaster i blodet, BM-blaster <5 % og ingen ekstramedullær sygdom].**  **NEL: Samme kriterier som for CHR, men ANC ≥ 1 x 109/l og trombocytter ≥ 20 x 109/l (kun 0102 og 0109).**  **RTC: <15 % blaster I BM og PB, <30 % blaster + promyelocytter i BM og PB, <20 % basofilocytter i PB, ingen ekstramedullær sygdom andet end milt og lever (kun 0102 og 0109).**  **BM = Knoglemarv; PB = Perifert blod.**  2Cytogenetiske responskriterier:  **Et hovedrespons kombinerer både fuldstændig og partiel respons: Fuldstændig (0 % Ph+ metafaser), delvis (1–35 %).**  **3Fuldstændigt cytogenetisk respons bekræftet ved endnu en cytogenetisk knoglemarvsundersøgelse udført mindst 1 måned efter den initiale knoglemarvsundersøgelse.** | | | | |

*Pædiatriske population*

I alt 26 pædiatriske patienter i alderen <18 år med enten CML i kronisk fase (n=11) eller CML i blastkrise eller Ph+ akut leukæmi (n=15) blev inkluderet i en fase I undersøgelse med dosis-eskalering. Det var en population af patienter, der i udtalt grad tidligere havde modtaget anden behandling, eftersom 46 % tidligere havde modtaget BMT og 73 % tidligere havde modtaget multi-stof kemoterapi. Patienterne blev behandlet med imatinib-doser på 260 mg/m2 /dag (n=5), 340 mg/m2 /dag (n=9), 440 mg/m2 /dag (n=7) og 570 mg/m2/dag (n=5). Af 9 patienter med kronisk fase CML og tilgængelige cytogenetiske data opnåede henholdsvis 4 (44 %) og 3 (33 %) fuldstændigt og delvist cytogenetisk respons, med en McyR-rate på 77 %.

I alt 51 pædiatriske patienter med nydiagnosticeret og ubehandlet CML i kronisk fase blev inkluderet i et åbent, multicenter, enkeltarm fase II-studie. Hvis der ikke var dosisbegrænsende toksicitet, blev patienterne behandlet med 340 mg/m2/dag uden afbrydelse. Imatinib-behandling inducerer et hurtigt respons hos nydiagnosticerede pædiatriske CML-patienter med en CHR hos 78 % efter 8 ugers behandling. Den høje rate af CHR er ledsaget af udvikling af komplet cytogenetisk respons (CCyR) hos 65 %, hvilket er sammenligneligt med resultater observeret hos voksne. Derudover sås partielt cytogenetisk respons (PCyR) hos 16 %, dermed MCyR hos 81 %. Hovedparten af patienterne, som opnåede CCyR, udviklede dette mellem 3. og 10. måned med en mediantid til respons på 5,6 måneder baseret på et Kaplan-Meier estimat.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med imatinib i alle undergrupper af den pædiatriske population med Philadelphia-kromosom (bcr-abl translokation) -positiv kronisk myeloid leukæmi (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Kliniske studier ved Ph+ ALL

*Nydiagnostiseret Ph+ ALL*

I et kontrolleret studie (ADE10) hvor imatinib blev sammenlignet med kemoterapi-induktion hos 55 nydiagnostiserede patienter i alderen 55 år og derover, gav imatinib brugt som monoterapi anledning til en signifikant højere ratio af hæmalogisk respons end kemopterapi (96,3 % vs. 50 %, p=0,0001). Da imatinib blev givet som "salvage therapy" til patienter, som ikke responderede eller som responderede dårligt på kemoterapi, opnåedes komplet hæmatologisk respons hos 9 (81,8 %) ud af 11 patienter. Denne kliniske effekt var efter 2 ugers behandling forbundet med en højere reduktion i bcr-abl transkriptionen hos de imatinibbehandlede patienter end i kemoterapiarmen (p=0,02). Alle patienter blev efter induktion behandlet med imatinib og standard kemoterapi (se Tabel 4), og bcr-abl transkriptionerne var identiske i de to arme efter 8 ugers behandling. Som det var forventet på basis af studiedesignet, sås ingen forskel i varighed af remission, sygdomsfri overlevelse eller generel overlevelse, skønt patienter med komplet molekylær respons og forblivende i minimal residual sygdom havde større udbytte af behandlingen i form af både varighed af remission (p=0,01) og sygdomsfri overlevelse (p=0,02).

Resultaterne, som blev opnået i en population af 211 nydiagnosticerede Ph+ ALL patienter i fire ikke kontrollerede studier (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01), er i overensstemmelse med resultaterne beskrevet ovenfor. Imatinib givet i kombination med kemoterapi-induktion (se Tabel 4) resulterede i en komplet hæmatologisk responsrate på 93 % (147 ud af 158 evaluerbare patienter), og i en væsentlig cytogenetisk responsrate på 90 % (19 ud af 21 evaluerbare patienter). Den samlede molekylære responsrate var 48 % (49 ud af 102 evaluerbare patienter). Sygdomsfri overlevelse (disease-free survival DFS) og overordnede overlevelse (overall survival OS) var konstant mere end 1 år og var superior til historiske kontroller (DFS p<0,001; OS p<0,0001) i to studier (AJP01 og AUS01).

**Tabel 4 Kemoterapiregime anvendt i kombination med imatinib**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studie ADE10** | |
| Præfase | DEX 10 mg/m2 oral, dag 1-5;  CP 200 mg/m2 i.v, dag 3, 4, 5;  MTX 12 mg intrathecal, dag 1 |
| Remissionsinduktion | DEX 10 mg/m2 oral, dag 6-7, 13-16;  VCR 1 mg i.v, dag 7, 14;  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 time), dag 7, 8, 14, 15;  CP 500 mg/m2 i.v. (1 time) dag 1;  Ara- C 60 mg/m2 i.v., dag 22-25, 29-32 |
| Konsoliderende behandling I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 timer), dag 1, 15;  6-MP 25 mg/m2 oral, dag 1-20 |
| Konsoliderende behandling II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 time), dag 1-5;  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 time), dag 1-5 |
| **Studie AAU02** | |
| Induktionsbehandling (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2 i.v., dag 1-3, 15-16;  VCR 2 mg total dose i.v., dag 1, 8, 15, 22;  CP 750 mg/m2 i.v., dag 1, 8;  prednison 60 mg/m2 oral, dag 1-7, 15-21;  IDA 9 mg/m2 oral, dag 1-28;  MTX 15 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22;  Ara-C 40 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22;  methylprednisolon 40 mg intrathecal, dag 1, 8, 15, 22 |
| Konsoliderende behandling (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1,000 mg/m2/12 timer i.v. (3 timer), dag 1-4;  mitoxantron 10 mg/m2 i.v. dag 3-5;  MTX 15 mg intrathecal, dag 1;  methylprednisolon 40 mg intrathecal, dag 1 |
| **Studie ADE04** | |
| Præfase | DEX 10 mg/m2 oral, dag 1-5;  CP 200 mg/m2 i.v., dag 3-5;  MTX 15 mg intrathecal, dag 1 |
| Induktionsbehandling I | DEX 10 mg/m2 oral, dag 1-5;  VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20;  daunorubicin 45 mg/m2 i.v., dag 6-7, 13-14 |
| Induktionsbehandling II | CP 1 g/m2 i.v. (1 time), dag 26, 46;  Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 time), dag 28-31, 35-38, 42-45;  6-MP 60 mg/m2 oral, dag 26-46 |
| Konsoliderende behandling | DEX 10 mg/m2 oral, dag 1-5;  vindesin 3 mg/m2 i.v., dag 1;  MTX 1.5 g/m2 i.v. (24 timer), dag 1;  etoposid 250 mg/m2 i.v. (1 time) dag 4-5;  Ara- C 2 x 2 g/m2 i.v. (3 timer, q 12 timer), dag 5 |
| **Studie AJP01** | |
| Induktionsbehandling | CP 1.2 g/m2 i.v. (3 timer), dag 1;  daunorubicin 60 mg/m2 i.v. (1 time), dag 1-3;  vincristin 1.3 mg/m2 i.v., dag 1, 8, 15, 21;  prednisolon 60 mg/m2/dag oral |
| Konsoliderende behandling | Supplerende kemoterapi omgange: Høj-dosis kemoterapi med MTX 1 g/m2 i.v. (24 timer), dag 1, og Ara-C 2 g/m2 i.v. (q 12 timer), dag 2-3, for 4 cyklus |
| Vedligeholdelse | VCR 1.3 g/m2 i.v., dag 1;  prednisolon 60 mg/m2 oral, dag 1-5 |
| **Studie AUS01** | |
| Induktions-konsoliderende behandling | Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m2 i.v. (3 timer, q 12 timer), dage 1-3; vincristin 2 mg i.v., dag 4, 11;  doxorubicin 50 mg/m2 i.v. (24 timer), dag 4;  DEX 40 mg/dag på dag 1-4 og 11-14, supplerende med MTX 1 g/m2 i.v. (24 timer), dag 1, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 timer, q 12 timer), dag 2-3 (total af 8 omgange) |
| Vedligeholdelse | VCR 2 mg i.v. månedligt i 13 måneder;  prednisolon 200 mg oral, 5 dage per måned i 13 måneder |
| Alle behandlingsregimer inkluderer administration af steroider mod CNS profylakse | |
| Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclophosphamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenøs | |

*Pædiatrisk population*

I studie I2301 blev der inkluderet i alt 93 børn, unge og yngre voksne (fra 1 til 22 år)med Ph+ ALL i et åbent, multicenter, ikke randomiseret fase III sekventielt kohorte-studie. Patienterne blev behandlet med imatinib (340 mg/m2/dag) i kombination med intensiv kemoterapi efter induktionsbehandling. Imatinib blev administreret periodisk i kohorte 1-5 med stigende varighed og tidligere start med imatinib fra kohorte til kohorte; kohorte 1 fik den mindst intensive imatinib-behandling og kohorte 5 den mest intensive (længste varighed i dage med kontinuerlig, daglig imatinib-dosering i de første kemobehandlingsforløb). Kontinuerlig daglig eksponering for imatinib tidligt i behandlingsforløbet i kombination med kemoterapi hos kohorte 5-patienter (n=50) forbedrede den 4-årige hændelsesfri overlevelse (EFS) sammenlignet med en historisk kontrolgruppe (n=120), der fik standard-kemoterapi uden imatinib (hhv. 69,6 % vs. 31,6 %). Den estimerede 4-års OS hos kohorte 5-patienter var 83,6 % sammenlignet med 44,8 % i den historiske kontrolgruppe. 20 ud af 50 (40 %) patienter i kohorte 5 fik hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

**Tabel 5 Kemoterapi-regime anvendt i kombination med imatinib i studie I2301**

|  |  |
| --- | --- |
| Konsolidering blok 1  (3 uger) | VP-16 (100 mg/m2/dag, IV): Dag 1-5  Ifosfamid (1,8 g/m2/dag, IV): Dag 1-5  MESNA (360 mg/m2/dose q3 timer, x 8 doser/dag, IV): Dag 1-5  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 6-15 eller indtil ANC > 1500 post nadir  IT methotrexat (aldersjusteret): KUN dag 1  Tredobblet IT-terapi (aldersjusteret): Dag 8 og 15 |
| Konsolidering blok 2  (3 uger) | Methotrexat (5 g/m2 over 24 timer, IV): Dag 1  Leucovorin (75 mg/m2 i time 36, IV; 15 mg/m2 IV eller PO q6timer x 6 doser) iii: Dag 2 og 3  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret): Dag 1  ARA-C (3 g/m2/dosis q12timer x 4, IV): Dag 2 og 3  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 4-13 eller indtil ANC > 1500 post nadir |
| Reinduktion blok 1  (3 uger) | VCR (1,5 mg/m2/dag, IV): Dag 1, 8 og 15  DAUN (45 mg/m2/dag bolus, IV): Dag 1 og 2  CPM (250 mg/m2/dosis q12timer x 4 doser, IV): Dag 3 og 4  PEG-ASP (2500 IE/m2, IM): Dag 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 5-14 eller indtil ANC > 1500 post nadir  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret): Dag 1 og 15  DEX (6 mg/m2/dag, PO): Dag 1-7 og 15-21 |
| Intensivering blok 1  (9 uger) | Methotrexat (5 g/m2 over 24 timer, IV): Dag 1 og 15  Leucovorin (75 mg/m2 i time 36, IV; 15 mg/m2 IV eller PO q6timer x 6 doser) iii: Dag 2, 3, 16 og 17  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret): Dag 1 og 22  VP-16 (100 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  CPM (300 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  MESNA (150 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 27-36 eller indtil ANC > 1500 post nadir  ARA-C (3 g/m2, q12 timer, IV): Dag 43 og 44  L-ASP (6000 IE/m2, IM): Dag 44 |
| Reinduktion blok 2  (3 uger) | VCR (1,5 mg/m2/dag, IV): Dag 1, 8 og 15  DAUN (45 mg/m2/dag bolus, IV): Dag 1 og 2  CPM (250 mg/m2/dosis q12timer x 4 doser, IV): Dag 3 og 4  PEG-ASP (2500 IE/m2, IM): Dag 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 5-14 eller indtil ANC > 1500 post nadir  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret): Dag 1 og 15  DEX (6 mg/m2/dag, PO): Dag 1-7 og 15-21 |
| Intensivering blok 2  (9 uger) | Methotrexat (5 g/m2 over 24 timer, IV): Dag 1 og 15  Leucovorin (75 mg/m2 i time 36, IV; 15 mg/m2 IV eller PO q6 timer x 6 doser) iii: Dag 2, 3, 16 og 17  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret): Dag 1 og 22  VP-16 (100 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  CPM (300 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  MESNA (150 mg/m2/dag, IV): Dag 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 27-36 eller indtil ANC > 1500 post nadir  ARA-C (3 g/m2, q12 timer, IV): Dag 43 og 44  L-ASP (6000 IE/m2, IM): Dag 44 |
| Vedligeholdelse  (8-ugers cykler)  Cyklus 1–4 | Methotrexat (5 g/m2 over 24 timer, IV): Dag 1  Leucovorin (75 mg/m2 i time 36, IV; 15 mg/m2 IV eller PO q6 timer x 6 doser) iii: Dag 2 og 3  Tredobbelt IT terapi (aldersjusteret); Dag 1 og 29  VCR (1,5 mg/m2, IV): Dag 1 og 29  DEX (6 mg/m2/dag PO): Dag 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/dag, PO): Dag 8-28  Methotrexat (20 mg/m2/uge, PO): Dag 8, 15 og 22  VP-16 (100 mg/m2, IV): Dag 29-33  CPM (300 mg/m2, IV): Dag 29-33  MESNA IV: Dag 29-33  G-CSF (5 μg/kg, SC): Dag 34-43 |
| Vedligeholdelse  (8-ugers cykler)  Cyklus 5 | Kraniebestråling (kun blok 5)  12 Gy i 8 fraktioner for alle patienter, som er CNS1 og CNS2 ved diagnosticering  18 Gy i 10 fraktioner for patienter, som er CNS3 ved diagnosticering VCR (1,5 mg/m2/dag, IV): Dag 1 og 29  DEX (6 mg/m2/dag, PO): Dag 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/dag, PO): Dag 11-56 (tilbagehold 6-MP i de 6-10 dage med kraniebestråling med start dag 1 i cyklus 5. Start 6-MP den første dag efter gennemført kraniebestråling.)  Methotrexat (20 mg/m2/uge, PO): Dag 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50 |
| Vedligeholdelse  (8-ugers cykler)  Cyklus 6-12 | VCR (1.5 mg/m2/dag, IV): Dag 1 og 29  DEX (6 mg/m2/dag, PO): Dag 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m2/dag, PO): Dag 1-56  Methotrexat (20 mg/m2/uge, PO): Dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50 |

G-CSF = granulocyt-koloni-stimulerende faktor, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexat, IV = intravenøs, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = oral, IM = intramuskulær, ARA-C = cytarabin, CPM = cyclophosphamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptopurin, *E.Coli* L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoethan-natriumsulfonat, iii= eller indtil MTX-niveauet er <0,1 μM, q6timer = hver 6. Time, Gy= Gray

Studie AIT07 var et multicenter, åbent, randomiseret, fase II/III-studie, der inkluderede 128 patienter (1 til <18 år), som fik behandling med imatinib i kombination med kemoterapi. Sikkerhedsdata fra dette studie synes at være i overensstemmelse med sikkersprofilen for imatinib hos Ph+ ALL-patienter.

*Recidiverendet/refraktær Ph+ ALL*

Da imatinib blev brugt som enkeltstofbehandling ved recidiverende/refraktær Ph+ ALL var resultatet hos 53 ud af 411 evaluerbare patienter en hæmatologisk responsrate på 30 % (9 % komplet) og en væsentlig cytogenetisk responsrate på 23 %. (Det skal bemærkes, at af de 411 patienter blev 353 behandlet i et program med udvidet adgang til behandling uden indsamling af primære responsdata). Mediantid før progression varierede i den samlede population af 411 patienter med recidiverende/refraktær Ph+ ALL fra 2,6 til 3,1 måned, og median for samlet overlevelse hos de 401 evaluerbare patienter varierede fra 4,9 til 9 måneder. Der blev opnået samme data ved reanalyse med inklusion kun af patienter i en alder af over 55 år.

Kliniske studier vedrørende MDS/MPD

Der er meget begrænset erfaring med imatinib ved denne indikation, og den er baseret på hæmatologiske og cytogenetiske responsrater. Der er ingen kontrollerede undersøgelser, der påviser klinisk gavn eller øget overlevelse. Der er udført et åbent multicenter, klinisk fase II-studie (studie B2225) med henblik på vurdering af imatinib i en blandet patientpopulation med livstruende sygdomme forbundet med Abl, Kit eller PDGFR protein-tyrosinkinaser. I dette studie indgik 7 patienter med MDS/MPD, som blev behandlet med 400 mg imatinib daglig. Tre patienter viste komplet hæmatologisk respons (CHR) og en patient viste partiel hæmatologisk respons (PHR). På tidspunktet for den oprindelige analyse, havde 3 af 4 patienter med konstateret PDGFR-omlejring opnået hæmatologisk respons (2 CHR og 1 PHR). Disse patienters alder varierede fra 20 til 72 år.

Et observationelt registerstudie (studie L2401) blev udført for at indsamle langsigtede sikkerheds- og effektdata for patienter, som lider af myeloproliferative neoplasier med PDGFR- β rearrangement og som blev behandlet med imatinib. De 23 patienter som var inkluderet i registerstudiet, fik imatinib med en daglig mediandosis på 264 mg (dosisområde: 100 til 400 mg) med en median varighed på 7,2 år (behandlingstid 0,1 til 12,7 år). På grund af studiets observationelle karakter var data for hæmatologisk, cytogenetisk og molekylær vurdering tilgængelige for henholdvis 22, 9 og 17 af de 23 inkluderede patienter. Ved en konservativ antagelse af at patienter med manglende data er ikke-respondenter, blev CHR observeret hos 20/23 (87 %), CCyR hos 9/23 (39,1 %) og MR hos 11/23 (47,8 %) af patienterne. Hvis responsraten beregnes ud fra patienter med mindst en valid parametervurdering er reponsraten for CHR, CCyr og MR henholdvis 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) og 11/17 (64,7 %).

Derudover er yderligere 24 patienter med MDS/MPD beskrevet i 13 publikationer. 21 patienter blev behandlet med 400 mg imatinib daglig, mens 3 patienter fik en lavere dosis. Der blev set PDGFR-omlejring hos 11 patienter, 9 af disse opnåede CHR og 1 PHR. Alderen hos disse patienter varierede fra 2 til 79 år. Opdaterede oplysninger om 6 af disse 11 patienter, som er publiceret for nylig, viste, at alle disse patienter forblev i cytogenetisk remission (32-38 måneder). Der var i samme publikation oplysning om længere varende opfølgningsdata fra 12 MDS/MPD-patienter med PDGFR-omlejring (5 patienter fra studie B2225). Disse patienter fik imatinib i en periode mellem 24 dage og 60 måneder (median på 47). 6 af disse patienter er nu fulgt i mere end 4 år. 11 patienter opnåede hurtig CHR; hos 10 patienter var cytogenetiske abnormaliteter svundet fuldstændig og der sås mindskning eller forsvinden af fusion-transcripts målt med RT-PCR. Hæmatologisk og cytogenetisk respons er bibeholdt i en periode varende fra henholdsvis 19-60 måneder (median 49 måneder) og 16-59 måneder (median 47 måneder). Den generelle overlevelse er 65 måneder, når diagnosen er stillet (varierende mellem 25-234 måneder). Der ses generelt ingen bedring ved indgift af imatinib til patienter uden genetisk translokation.

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med MDS/MPD. I fire publikationer var der rapporteret om 5 patienter med MDS/MPD forbundet med PDGFR-omlejring. Alderen på disse patienter rangerede fra 3 måneder til 4 år, og imatinib blev givet i en dosis på 50 mg dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 92,5 til 340 mg/m2 dagligt. Alle patienter opnåede komplet hæmatologisk respons, cytogenetisk repons og/eller klinisk respons.

Kliniske studier vedrørende HES/CEL

Der er udført et åbent, multicenter fase II-studie (studie B2225) med henblik på at vurdere imatinib hos en blandet patientpopulation med livstruende sygdomme forbundet med Abl-, Kit- eller PDGFR-proteintyrosinkinaser. I dette studie blev 14 patienter med HES/CEL behandlet med 100 mg til 1.000 mg imatinib daglig. Yderligere er 162 patienter med HES/CEL omtalt i 35 publicerede kasuistikker og behandlingsserier. De blev behandlet med imatinib i doser fra 75 mg til 800 mg daglig. Cytogenetiske abnormiteter blev evalueret hos 117 af hele populationen på 176 behandlede patienter. Af disse 117 patienter var 61 positive for FIP1L1-PDGFRα-fusionkinase. Yderligere 4 HES-patienter blev fundet FIP1L1-PDGFRα-positive i 3 andre publicerede kasuistikker. Alle 65 FIP1L1-PDGFRα fusionkinase-positive patienter opnåede CHR, som vedvarede i måneder (varighed fra 1+ til 44+ måneder censureret på opgørelsestidspunktet). Som beskrevet i en nylig publikation opnåede 21 af disse 65 patienter også komplet molekylær remission med en median opfølgningstid på 28 måneder (varierende fra 13-67 måneder). Patienternes alder varierede fra 25 til 72 år. Derudover angav investigatorene symptomatisk bedring af andre organdysfunktioner i kasuistikkerne. Bedring blev rapporteret for: hjerte, nervesystem, hud/subkutant væv, respiratoriske/ thorakale/ mediastinale, muskuloskeletale/binde­vævs/kar og gastroentestinale organsystemer.

Der er ingen kontrollerede studier med pædiatriske patienter med HES/CEL. I 3 publikationer var der rapporteret om 3 patienter med HES og CEL forbundet med PDGFR-omlejring. Alderen på disse patienter rangerede fra 2 til 16 år, og imatinib blev givet i en dosis på 300 mg/m2 dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 200 til 400 mg dagligt. Alle patienter opnåede komplet hæmatologisk respons, komplet cytogenetisk respons og/eller komplet molekylært respons.

Kliniske studier vedrørende inoperabel og/eller metastatisk GIST

Der er udført en åben, randomiseret, ikke-kontrolleret, multinational fase II-studie med patienter med inoperable eller metastaserende maligne gastrointestinale bindevævstumorer (GIST). I dette studie inkluderedes 147 patienter, der randomiseredes til enten 400 mg eller 600 mg oralt en gang daglig, i op til 36 måneder. Disse patienter var i aldersgruppen 18–83 år og havde en patologisk diagnose af Kit-positiv malignt GIST, der var inoperabelt og/eller metastaserende. Der udførtes rutinemæssigt immunohistokemi med Kit antistof (A-4502, polyklonalt kaninserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) i overensstemmelse med analyse ved avidin-biotinperoxidasekompleksmetode efter antigengenfinding.

Tegn på effekt baseredes primært på objektive responsrater. Tumorer skulle være målelige i mindst et sygdomsområde og responskarakterisering baseret på SWOG-kriterier (Southwestern Oncology Group). Resultaterne er angivet i Tabel 6.

**Tabel 6 Bedste tumorrespons i undersøgelse STIB2222 (GIST)**

|  |  |
| --- | --- |
| Bedste respons | Alle doser (n = 147)  400 mg (n = 73)  600 mg (n = 74)  n (%) |
| Komplet respons  Partielt respons  Stabil sygdom  Progresssiv sygdom  Kan ikke vurderes  Ukendt | 1 (0,7)  98 (66,7)  23 (15,6)  18 (12,2)  5 (3,4)  2 (1,4) |

Der sås ingen forskelle i responsrater mellem de to doseringsgrupper. En betydelig gruppe patienter, som havde stabil sygdom ved interimsanalysen opnåede delvist respons med længere behandling (median opfølgningstid på 31 måneder). Median tid til respons var 13 uger (95% konfidensinterval 12-23). Median tid til svigtende behandling hos respondenter var 122 uger (95% konfidensinterval 106-147), mens i den overordnede studiepopulation var 84 uger (95% konfidensinterval 71-109). Den mediane overordnede overlevelse er endnu ikke nået. Kaplan-Meier estimatet for overlevelse efter 36 måneders opfølgning er 68%.

I to kliniske studier (studie B2222 og et mellemgruppestudie S0033) blev den daglige dosis imatinib optrappet til 800 mg hos patienter, hvis sygdom fremskrider ved de lavere daglige doser på 400 mg eller 600 mg. Den daglige dosis blev optrappet til 800 mg hos et total på 103 patienter; 6 patienter opnåede delvist respons og 21 patienter opnåede stabilisering af deres sygdom efter optrapning af dosis med et overordnede klinisk fordel på 26%. Fra tilgængelig sikkerhedsdata ser det ikke ud til, at sikkerhedsprofilen for imatinib ændres ved optrapning af dosis til 800 mg daglig til patienter, hvis sygdom fremskrider ved de lavere doser på 400 mg eller 600 mg daglig.

Kliniske studier vedrørende adjuverende GIST

Som adjuverende behandling blev imatinib undersøgt i et multicenter, dobbeltblindet, længerevarende placebokontrolleret fase III klinisk forsøg (Z9001), der involverede 773 patienter. Alderen på denne patientgruppe varierede fra 18 til 91 år. Patienter, der blev inkluderet, havde en histologisk diagnose af primær GIST, udtrykt som Kit protein ved immunokemi og en tumorstørrelse på ≥3 cm med fuldstændig resektion af primær GIST inden for 14-70 dage før registrering i stuidet. Efter resektion af primær GIST blev patienterne randomiseret til en af de to behandlingsarme: imatinib ved 400 mg/dag eller matchende placebo i ét år.

Undersøgelsens primære effektmål var recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tiden fra dato for randomisering til dato for tilbagefald eller død uanset årsag.

Imatinib forlængede signifikant RFS, idet 75 % af patienterne var recidivfrie efter 38 måneder i imatinib-gruppen i forhold til efter 20 måneder i placebogruppen (95 % konfidensintervaller, henholdsvis [30- ikke estimerbar]; [14- ikke estimerbar]); (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). Efter ét år var den samlede RFS signifikant bedre for imatinib (97,7 %) i forhold til placebo (82,3 %), (p<0,0001). Risikoen for recidiv var således reduceret med ca. 89 % sammenlignet med placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049‑0,264]).

Risikoen for recidiv hos patienter efter operation af deres primære GIST blev vurderet retrospektivt ud fra følgende prognostiske faktorer: tumorstørrelse, mitotisk indeks, tumorplacering. Data fra mitotisk indeks var tilgængelige for 556 ud af 713 patienter i *intention-to-treat* (ITT)-populationen. Resultaterne fra undergruppeanalyser der blev vurderet ved risikoklassifikationer ifølge the United States National Institutes of Health (NIH) og the Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) er vist i tabel 7. Der blev ikke observeret nogle fordele i den lave eller meget lave risikogruppe. Der er ikke blevet observeret nogen fordel i total overlevelse.

**Tabel 7. Resumé af RFS-analyse for det kliniske forsøg Z9001 ved NIH og risikoklassifikationer**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Risiki**  **kriterier** | **Risikoniveau** | **% af**  **Patienter** | **Antal tilfælde/Antal patienter** | **Samlet hazard**  **ratio (95 %CI)\*** | **RFS rater (%)** | |
| **12 måneder** | **24 måneder** |
| **Imatinib vs. placebo** | **Imatinib vs. placebo** | **Imatinib vs. placebo** |
| NIH | Lav  Mellem  Høj | 29,5  25,7  44,8 | 0/86 vs. 2/90  4/75 vs. 6/78  21/140 vs. 51/127 | I.E.  0,59 (0,17;2,10)  0,29 (0,18;0,49) | 100 vs. 98,7  100 vs. 94,8  94,8 vs.64,0 | 100 vs. 95,5  97,8 vs. 89,5  80,7 vs. 46,6 |
| AFIP | Meget lav  Lav  Moderat  Høj | 20,7  25,0  24,6  29,7 | 0/52 vs. 2/63  2/70 vs. 0/69  2/70 vs. 11/67  16/84 vs. 39/81 | I.E.  I.E.  0,16 (0,03; 0,70)  0,27 (0,15; 0,48) | 100 vs. 98,1  100 vs. 100  97,9 vs. 90,8  98,7 vs. 56,1 | 100 vs. 93,0  97,8 vs. 100  97,9 vs. 73,3  79,9 vs. 41,5 |

\* Fuldstændig opfølgningsperiode; IE – Ikke estimerbar

Et andet multicenter, åbent fase-III-studie (SSG XVIII/AIO) sammenlignede 12 måneders behandling med imatinib 400 mg/dag vs. 36 måneders behandling hos patienter efter kirurgisk resektion af GIST og en af følgende: tumordiameter >5 cm og antal mitoser >5/50 HPF (high power fields); eller tumordiameter >10 cm og uanset antal mitoser; eller tumor af enhver størrelse med antal mitoser >10/50 HPF; eller tumorer, der er bristet i bughulen. Der var i alt 397 patienter, der gav samtykke og blev randomiseret til studiet (199 patienter i 12 måneders armen og 198 patienter i 36 måneders armen), medianalderen var 61 år (interval fra 22 til 84 år). Mediantiden til follow-up var 54 måneder (fra dato for randomisering til data cut-off) med i alt 83 måneder mellem den første randomiserede patient og cut-off datoen.

Studiets primære endepunkt var recidivfri overlevelse (RFS), defineret som tiden fra randomisering til dato for tilbagefald eller død af enhver årsag.

Imatinib-behandling i 36 måneder forlængede signifikant RFS sammenlignet med 12 måneders imatinib-behandling (samlet hazard ratio (HR) = 0,46 [0,32-0,65], p<0,0001) (Tabel 8, Figur 1).

Derudover forlængede 36 måneders imatinib-behandling signifikant den totale overlevelse (OS) sammenlignet med 12 måneders imatinib-behandling (HR = 0,45 [0,22-0,89], p = 0,0187) (Tabel 8, Figur 2).

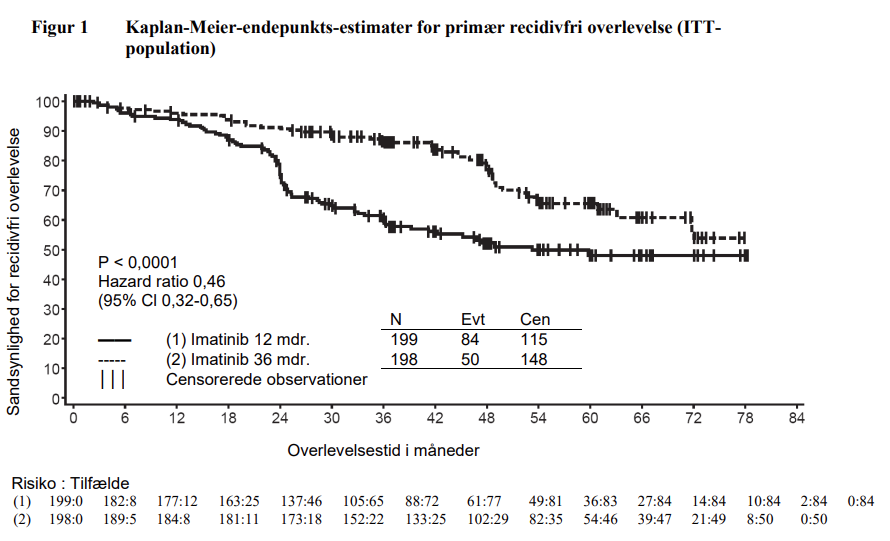
Længere behandlingsvarighed (>36 måneder) kan muligvis forsinke yderligere tilbagefald. Det er dog fortsat uvist, hvilken indflydelse dette fund har på den totale overlevelse.

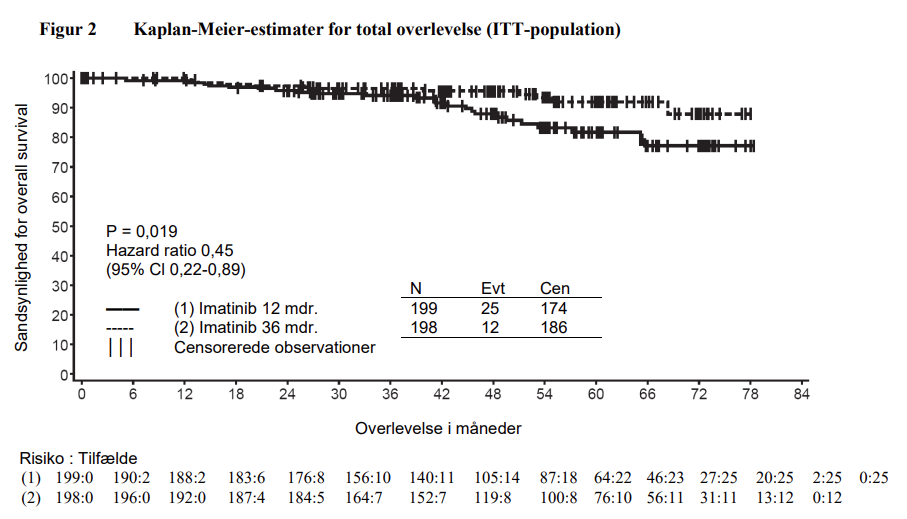
Det totale antal dødsfald var 25 i 12 måneders behandlingsarmen og 12 i 36 måneders behandlingsarmen.

Behandling med imatinib i 36 måneder var superior til behandling i 12 måneder i ITT-analysen, dvs. inklusive hele studiepopulationen. I en planlagt undergruppe-analyse af mutationstype var HR 0,35 [95% konfidensinterval: 0,22-0,56] for RFS ved 36 måneders behandling af patienter med mutationer i exon 11. Der kan ikke drages nogle konklusioner for andre mindre almindelige mutationsundergrupper på grund af det lille antal observerede tilfælde.

**Tabel 8. 12 måneders og 36 måneders imatinib-behandling (SSGXVIII/AIO forsøg)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **12 måneders behandlings arm %(CI)** | **36 måneders behandlingsarm %(CI)** |
| **RFS**  12 måneder  24 måneder  36 måneder  48 måneder  60 måneder | 93,7 (89,2-96,4)  75,4 (68,6-81,0)  60,1 (52,5-66,9)  52,3 (44,0-59,8)  47,9 (39,0-56,3) | 95,9 (91,9-97,9)  90,7 (85,6-94,0)  86,6 (80,8-90,8)  78,3 (70,8-84,1)  65,6 (56,1-73,4) |
| **Overlevelse**  36 måneder  48 måneder  60 måneder | 94,0 (89,5-96,7)  87,9 (81,1-92,3)  81,7 (73,0-87,8) | 96,3 (92,4-98,2)  95,6 (91,2-97,8)  92,0 (85,3-95,7) |





Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med c-Kit-positiv GIST. I syv publikationer var der rapporteret om sytten (17) patienter med GIST (med eller uden Kit og PDGFRmutationer). Alderen på disse patienter rangerede fra 8 til 18 år, og imatinib blev givet ved både adjuverende og metastatiske forhold i doser, der lå i intervallet fra 300 til 800 mg daglig. Hovedparten af de pædiatriske patienter, der blev behandlet for GIST, manglede data, der bekræftede c-Kit eller PDGFR-mutationer, hvilket kan have ført til varierende kliniske udfald.

Kliniske studier ved DFSP

Der er udført et åbent multicenter fase II-klinisk forsøg (studie B2225) med inklusion af 12 patienter med DFSP, som blev behandlet med imatinib 800 mg daglig. Alderen hos patienterne med DFSP varierede fra 23 til 75 år; DFSP var på tidspunktet for inklusion i studiet metastaseret, recidiveret lokalt efter initial resektionskirurgi og vurderet som ikke modtagelig for yderligere resekterende kirurgi. Det primære bevis for effekt var baseret på objektive responsrater. Af de 12 inkluderede patienter responderede 9, en komplet og 8 partielt. Tre af de partielt responderende blev sygdomsfri efter kirurgi. Den mediane varighed af behandlingen i studie B2225 var 6,2 måneder med en maksimumvarighed på 24,3 måneder. Yderligere 6 patienter, behandlet med imatinib, er blevet beskrevet i 5 publicerede kasuistikker, alderen varierede fra 18 måneder til 49 år. De voksne patienter, som er beskrevet i publiceret litteratur, blev behandlet med enten 400 mg (4 tilfælde) eller 800 mg (1 tilfælde) imatinib daglig. 5 patienter responderede, 3 komplet og 2 partielt. Den mediane behandlingsvarighed i publiceret litteratur varierede mellem 4 uger og mere end 20 måneder. Translokationen t (17:22) [(q22:q13)], eller dets gen-produkt, var til stede i næsten alle respons på imatinib-behandling.

Der er ingen kontrollerede forsøg med pædiatriske patienter med DFSP. I 3 publikationer var der rapporteret om fem (5) patienter med DFSP og PDGFR-omlejringer. Alderen på disse patienter rangerede fra nyfødt til 14 år, og imatinib blev givet i en dosis på 50 mg dagligt eller doser, der lå i intervallet fra 400 til 520 mg/m2 dagligt. Alle patienter opnåede delvist og/eller komplet respons.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Imatinibs farmakokinetik

Imatinibs farmakokinetik er evalueret i dosisintervallet: 25-1.000 mg. Plasmafarmakokinetiske profiler blev analyseret på dag 1 og på enten dag 7 eller dag 28, hvor plasmakoncentrationerne havde nået steady-state.

Absorption

Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for imatinib er 98 %. Der var stor variabilitet patienterne i mellem i plasmaimatinib AUC efter en oral dosis. Når imatinib indtages i forbindelse med et måltid med høj fedtprocent, reduceres absorptionen af imatinib minimalt (11 %’s fald i Cmax og forlængelse af tmax med 1,5 time), med et lille fald i AUC (7,4 %) sammenlignet med fastende. Tidligere gastrointestinale indgrebs påvirkning af lægemiddelabsorptionen er ikke undersøgt.

Fordeling

Baseret på *in vitro* undersøgelser, bindes, ved kliniske relevante koncentrationer af imatinib, ca. 95 % til plasmaproteiner, hovedsagelig albumin og alfa-syre-glycoprotein, med en mindre binding til lipoproteiner.

Biotransformation

Den cirkulerende hovedmetabolit i mennesker er N-demethyl-piperazinderivatet, som udviser samme potens *in vitro* som det stof, den er afledt af. Plasma AUC for denne metabolit blev kun fundet at være 16 % af AUC for imatinib. Plasmaproteinbindingen af den N-demethylerede metabolit er sammenlignelig med den for hovedkomponenten.

Imatinib og N-demethylmetabolitten udgjorde tilsammen ca. 65 % af den cirkulerende radioaktivitet (AUC(0-48t)). Den resterende cirkulerende radioaktivitet bestod af en række mindre metabolitter.

*In vitro-*resultater viste, at CYP3A4 var det primære P450-enzym som katalysator af biotransformationen af imatinib. Af en række potentielt samtidigt administrerede lægemidler (acetaminophen, aciclovir, allopurinol, amphotericin, cytarabin, erythromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, phenoxymethylpenicillin) hæmmede kun erythromycin (IC50 50 µm) og fluconazol (IC50 118 µm) imatinib-metabolismen i et omfang, der kunne have klinisk betydning.

Imatinib blev *in vitro* vist at være en kompetitiv hæmmer af markørsubstrater for CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5. Ki værdier i humane levermikrosomer var henholdsvis 27; 7,5 og 7,9 µmol/l. Maksimale plasmakoncentrationer af imatinib er hos patienter 2–4 µmol/l, og hæmning af CYP2D6 og/eller CYP3A4/5-medieret metabolisme af samtidigt administrerede lægemidler er derfor mulig. Imatinib interfererede ikke med biotransformationen af 5-fluorouracil, men hæmmede paclitaxelmetabolismen på grund af kompetitiv hæmning af CYP2C8 (Ki = 34,7 μm). Denne Ki værdi er langt højere end de forventede plasmaniveauer af imatinib hos patienter, og der forventes derfor ingen interaktion i forbindelse med samtidig administration af hverken 5-fluorouracil eller paclitaxel og imatinib.

Elimination

Baseret på fremkomne stof(fer) efter oral dosis af 14C-mærket imatinib, genfandtes ca. 81 % af dosis inden for 7 dage i fæces (68 % af dosis) og urin (13 % af dosis). Uomdannet imatinib er ansvarlig for ca. 25 % af dosis (5 % urin og 20 % fæces), resten er metabolitter.

Plasmafarmakokinetik

Efter oral administration til raske frivillige var t½ ca. 18 timer, hvilket indikerer, at dosering 1 gang daglig er passende. Øgningen i gennemsnitlig AUC ved dosisøgning efter oral administration var lineær og dosisproportional i intervallet 25–1.000 mg imatinib. Der var ingen ændringer i imatinibs kinetik ved gentagen dosering, og akkumulering var 1,5–2,5 gange ved steady-state ved dosering 1 gang daglig.

Farmakokinetik hos GIST-patienter

Hos GIST-patienter var optagelsen ved steady-state 1,5 gange højere end den observeret hos CMLpatienter ved samme dosis (400 mg daglig). Ved præliminær populationsfarmakokinetikanalyse hos GIST-patienter fandtes 3 variable (albumin, leukocytter og bilirubin) at have statistisk signifikant indflydelse på imatinibs farmakokinetik. Fald i albuminværdier forårsagede nedsat clearance (CL/f); og stigninger i leukocyttal forårsagede fald i Cl/f. Disse associationer er dog ikke tilstrækkeligt udtalte til at udløse dosisjusteringer. I denne patientpopulation kan levermetastaser potentielt medføre leverinsufficiens og nedsat metabolisme.

Populationsfarmakokinetik

Populationsfarmakokinetiske analyser hos CML-patienter har vist, at alder har en lille effekt på fordelingsvolumen (12 % stigning hos patienter > 65 år). Denne ændring menes ikke at være klinisk signifikant. Kropsvægtens betydning for clearance af imatinib er således, at for patienter, der vejer 50 kg, forventes den gennemsnitlige clearance at være 8,5 l/t, mens den for patienter, der vejer 100 kg, vil stige til 11,8 l/t. Disse ændringer anses ikke for at være tilstrækkelige til at indføre dosisjusteringer på basis af kg kropsvægt. Køn har ingen betydning for imatinibs kinetik.

Farmakokinetik hos børn

Ligesom hos voksne absorberedes imatinib hurtigt hos pædiatriske patienter efter oral administration i både fase I- og fase II-studier. Doser på 260 og 340 mg/m2/dag til børn gav samme optagelse som doser på henholdsvis 400 mg og 600 mg til voksne. Sammenligningen af AUC(0-24) på dag 8 og dag 1 ved 340 mg/m2/dagdosisniveauet viste en 1,7 gang højere lægemiddelakkumulering efter gentagen dosering, én gang daglig.

Baseret på den poolede farmakokinetiske populationsanalyse hos børn med hæmatologiske sygdomme (CML, Ph+ ALL eller andre hæmatologiske sygdomme behandlet med imatinib), stiger imatinib-clearance med stigende legemsoverflade. Efter korrigering for legemsoverflade-effekten havde andre demografiske faktorer som alder, kropsvægt og kropsmasseindeks (*body mass index*) ikke klinisk signifikant effekt på imatinib-eksponeringen. Analysen bekræftede, at imatinib-eksponeringen hos børn, som fik 260 mg/m2 én gang daglig (højst 400 mg én gang daglig) eller 340 mg/m2 én gang daglig (højst 600 mg én gang daglig), svarede til eksponeringen hos voksne, som fik imatinib 400 mg eller 600 mg én gang daglig.

Nedsat organfunktion

Imatinib og dets metabolitter udskilles kun i ubetydelig grad via nyrerne. Patienter med mild og moderat nedsat nyrefunktion ser ud til at have større plasmaeksponering end patienter med normal nyrefunktion. Eksponeringen er ca. 1,5- til 2- fold, svarende til en 1,5-gangs stigning af plasma AGP som imatinib binder stærkt til. Udskilning af fri imatinib er sandsynligvis sammenlignelig for patienter med nedsat nyrefunktion og dem med normal nyrefunktion, eftersom udskillelse via nyren kun udgør en mindre elimineringsvej for imatinib (se pkt. 4.2 og 4.4).

Selvom resultaterne fra en farmakokinetisk analyse viste, at der var en betydelig variation mellem forsøgspersoner, øgede den gennemsnitlige eksponering af imatinib sig ikke hos patienter med varierende grad af nedsat leverfunktion, sammenlignet med patienter med normal leverfunktion (se pkt. 4.2, 4.4 og 4.8).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Imatinibs prækliniske sikkerhedsprofil blev vurderet hos rotter, hunde, aber og kaniner.

Toksicitetsstudier med gentagen dosering viste milde til moderate hæmatologiske forandringer hos rotter, hunde og aber, ledsaget af knoglemarvsændringer hos rotter og hunde.

Leveren var målorganet hos rotter og hunde. Der sås milde til moderate stigninger i transaminaser og lette stigninger i kolesterol, triglycerider, totale protein- og albuminniveauer hos begge dyrearter. Der sås ingen histopatologiske forandringer i rottelever. Der sås svær levertoksicitet hos hunde behandlet i 2 uger, inkluderende forhøjede leverenzymer, hepatocellulær nekrose, galdevejsnekrose samt galdevejshyperplasia.

Der sås nyretoksicitet hos aber behandlet i 2 uger, inkluderende fokal mineralisering og dilatering af nyretubuli samt tubulær nefrose. Der sås forhøjet se-carbamid og se-creatinin hos adskillige af disse dyr. Ved doser ≥ 6 mg/kg, sås hos rotter i 13-ugers undersøgelsen hyperplasi af det transitoriske epithel i nyrepapillerne og i urinblæren, uden ændringer i serum- eller urinparametre. Der sås øget incidens af opportunistiske infektioner ved kronisk imatinib-behandling.

Der fandtes i en 39-ugers undersøgelse med aber ingen NOAEL (no observed adverse effect level/niveau ved ingen observeret bivirkningseffekt) ved den laveste dosis på 15 mg/kg, ca. 1/3 af den maksimale humane dosis på 800 mg baseret på legemsoverfladeareal. Behandlingen resulterede hos disse dyr i en forværring af normalt kontrollerede malariainfektioner.

Imatinib ansås ikke som værende genotoksisk i *in vitro* bakteriecelleundersøgelse (Ames test), i *in vitro* pattedyrscelleundersøgelse (muselymfom) samt i *in vivo* rottemikronukleusundersøgelse. Der sås positiv genotoksisk effekt med imatinib i en *in vitro* pattedyrscelleundersøgelse (kinesisk hamsterovarium) for clastogenicitet (kromosomafvigelser) ved metabolisk aktivering. To intermediatorer i fremstillingsprocessen, der også tilstede i det endelige produkt, er positive for mutagenese i Ames testen. En af disse intermediatorer var også positiv i muselymfomtesten.

I et fertilitetsstudie med hanrotter doseret i 70 dage før parring, sås nedsat testikel- og epididymisvægt samt reduceret antal bevægelige sædceller ved 60 mg/kg, ca. svarende til den maksimale kliniske dosis på 800 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal. Dette sås ikke ved doser ≤ 20 mg/kg. Der sås også en let til moderat reduktion i spermatogenesen hos hunde ved orale doser ≥ 30 mg/kg. Når hunrotter doseredes 14 dage inden parring og vedvarende til gestationsdag 6, sås ingen effekt på parringen eller antallet af gravide hunner. Ved en dosis på 60 mg/kg, havde hunrotterne et signifikant føtaltab efter implantation og et reduceret antal levende fostre. Dette sås ikke ved doser ≤ 20 mg/kg.

I et oralt præ- og postnatalt udviklingsstudie med rotter sås rødt, vaginalt udflåd i gruppen med 45 mg/kg/dag på enten dag 14 eller dag 15 efter gestation. Der sås ved samme dosis øgning i antallet af dødfødte unger, såvel som i antallet af unger der døde postpartum mellem dag 0 og dag 4. I F1 -afkommet var den gennemsnitlige kropsvægt ved samme dosisniveau reduceret fra fødsel til aflivning og antallet af kuld der opfyldte kriteriet for præputial separation var let nedsat. F1 fertilitet var ikke påvirket, mens der sås et øget antal resorptioner og et nedsat antal levende fostre ved 45 mg/kg/dag. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag for både moderdyr og F1 generation (en ¼ af den maksimale humane dosis på 800 mg).

Imatinib var teratogent hos rotter ved administration under organgenese ved doser ≥ 100 mg/kg, ca. svarende til den maksimale kliniske dosis på 800 mg/dag, baseret på legemsoverfladeareal. Teratogene virkninger inkluderede exencephali eller encephalocele, manglende/reducerede frontale knogler og manglende parietalknogler. Disse virkninger sås ikke ved doser ≤ 30 mg/kg.

I et juvenilt udviklingstoksikologisk rottestudie blev der ikke identificeret nye målorganer (dag 10 til 70 postpartum) med hensyn til kendte målorganer hos voksne rotter. I det juvenile toksikologistudie blev der set effekt på vækst samt forsinket vaginalåbning og præputial separation ved ca. 0,3 til 2 gange den gennemsnitlige pædiatriske eksponering ved den højst anbefalede dosis på 340 mg/m2. Derudover blev der set mortalitet hos juvenile dyr (omkring fravænningsfase) ved ca. 2 gange den gennemsnitlige pædiatriske eksponering ved den højst anbefalede dosis på 340 mg/m2.

I et 2-års karcinogenicitetsstudie i rotter resulterede administration af imatinib på 15, 30 og 60 mg/kg/dag i en signifikant reduktion i levetiden ved 60 mg/kg/dag for hanner og for hunner ved ≥30 mg/kg/dag. Histopatologiske undersøgelser af de afdøde rotter afslørede kardiomyopati (begge køn), kronisk progressiv nefropati (hunner) og papillomaer på forhuden som hovedårsag til død eller begrundelse for aflivning. Målorganerne for neoplastiske ændringer var nyrerne, urinblæren, urinrøret, fedtkirtlerne på forhuden og klitoris, tyndtarmen, biskjoldbruskkirtlerne, binyrerne og den ikke-kirtellignende del af maven.

Papillomaer/carcinomer i fedtkirtlerne på forhuden/klitoris blev set fra 30 mg/kg/dag og højere, som svarer til cirka 0,5 eller 0,3 gange den daglige humane eksponering (baseret på AUC) på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag. Dette svarer til 0,4 gange den daglige eksponering (baseret på AUC) hos børn på 340 mg/m2/dag. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) var 15 mg/kg/dag. Renale adenomer/carcinomer, papillomaer i blæren og urinrøret, adenocarcinomer i tyndtarmen, adenomer i bisskjoldbruskkirtlerne, de benigne og maligne tumorer i binyremarven og ikke-kirtellignende ventrikelpapillomaer/carcinomer blev observeret ved 60 mg/kg/dag. Dette svarer til ca. 1,7 eller 1 gang den humane daglige eksponering (baseret på AUC) på henholdsvis 400 mg/dag eller 800 mg/dag, og 1,2 gange den daglige eksponering hos børn (baseret på AUC) på 340 mg/m2/dag. Niveauet for ingen observeret effekt (NOEL) var 30 mg/kg/dag.

Mekanismen og betydningen for mennesker af disse resultater i karcinogenicitetsstudie hos rotter er endnu ikke afklaret.

Non-neoplastisk skade, som ikke er identificeret ved tidligere prækliniske studier, er i det kardiovaskulære system, pankreas, endokrine organer og tænder. Den vigtigste ændring er hjertehypertrofi og dilation, som i nogle dyr kan føre til tegn på hjerteinsufficiens.

Det aktive stof imatinib viser en miljørisiko for sedimentlevende organismer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

* Cellulose, mikrokrystallinsk
* Hypromellose (E464)
* Crospovidon (Type A)
* Silica, kolloid vandfri
* Magnesiumstearat (E572)

Tabletovertræk

* Hypromellose (E464)
* Gul jernoxid (E172)
* Rød jernoxid (E172)
* Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC/Aluminium blister

Pakningsstørrelser

*Bimatix 100 mg filmovertrukne tabletter*

Pakke indeholdende 15×1, 30×1, 60×1, 90×1, 120×1 og 180×1 filmovertrukne tabletter.

*Bimatix 400 mg filmovertrukne tabletter*

Pakke indeholdende 10×1, 30×1, 60×1 og 90×1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

100 mg: 70085

400 mg: 70086

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. februar 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-