

**Imatinib STADA 100 mg hårda kapslar**

**Imatinib STADA 400 mg hårda kapslar**

**18.5.2016, version V1.1**

## **OFFENTLIG SAMMANFATTNING AV RISKHANTERINGSPLANEN**

### **VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning**

Imatinib STADA 100 mg hårda kapslar

Imatinib STADA 400 mg hårda kapslar

#### **VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst**

Imatinib STADA är ett läkemedel som innehåller en aktiv substans som kallas imatinib. Läkemedlet verkar genom att hämma tillväxten av onormala celler vid flera olika sjukdomar. Dessa omfattar vissa typer av cancer.

#### **Philadelphia-kromosom (bcr-abl)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML)**

Leukemi är en cancer i de vita blodkropparna. Dessa vita blodkroppar hjälper normalt kroppen att bekämpa infektion. Kronisk myeloisk leukemi är en form av leukemi vid vilken vissa onormala vita blodkroppar (så kallade myeloida celler) börjar tillväxa utom kontroll. Denna överdrivna tillväxt beror på en kromosomal (genetisk) mutation. Varje år nydiagnostiseras 1,6 av 100 000 människor med kronisk myeloisk leukemi. Kronisk myeloisk leukemi utgör 20 % av alla leukemier och den drabbar främst vuxna. Medianåldern vid diagnos är 65 år. Män drabbas något oftare än kvinnor. Riskfaktorer för den underliggande kromosommutationen är bl.a. exponering för joniserande strålning och vissa kemikalier.

#### **Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (ALL)**

Leukemi är en cancer i de vita blodkropparna. Dessa vita blodkroppar hjälper vanligen kroppen att bekämpa infektioner. Akut lymfoblastisk leukemi är en form av leukemi vid vilken vissa onormala vita blodkroppar (så kallade lymfoblaster) börjar tillväxa utom kontroll. Denna överdrivna tillväxt är en kromosomal (genetisk) mutation. Imatinib STADA hämmar tillväxten av dessa celler. Varje år nydiagnostiseras 1,5 av 100 000 människor med akut lymfoblastisk leukemi. Akut lymfoblastisk leukemi drabbar främst barn (6,5/100 000 nya diagnostiserade fall av akut lymfoblastisk leukemi hos barn under 4 år). Akut lymfoblastisk leukemi är den vanligaste typen av cancer hos barn, medan dess andel av cancertyper hos vuxna är mindre än 1 %. Riskfaktorer för den underliggande kromosommutationen är bl.a. exponering för joniserande strålning och vissa kemikalier, men ofta är det inte möjligt identifiera en riskfaktor för en specifik patient.

#### **Myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD)**

Dessa utgör en grupp av blodsjukdomar vid vilka vissa blodceller börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib STADA hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undertyp av dessa sjukdomar. Det finns tre huvudtyper av denna sjukdom: kronisk, juvenil och atypisk. Den juvenila typen är en sällsynt barnsjukdom som främst drabbar barn under 2 år. Riskfaktorer för den kroniska typen är ålder, manligt kön, exponering för joniserande strålning eller vissa kemikalier och tidigare behandling med vissa cancerläkemedel. Den atypiska typen är en annan sällsynt sjukdom och de flesta människor är i 70- eller 80 årsåldern när de får diagnosen.

#### **Hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL)**

Dessa är blodsjukdomar i vilka vissa blodceller (så kallade eosinifiler) börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib STADA hämmar tillväxten av dessa celler hos en viss undertyp av dessa sjukdomar. Hypereosinofilt syndrom och kronisk eosinofil leukemi är sällsynta och liknande sjukdomar för vilka antalet nydiagnostiserade och det totala antalet patienter inte kan beräknas. Hypereosinofilt syndrom kan förekomma i alla åldersgrupper, men oftast drabbar det yngre människor eller människor i medelåldern. Män drabbas oftare.

### **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP)**

Dermatofibrosarkom protuberans är en cancer i vävnaden under huden vid vilken vissa celler börjar tillväxa utom kontroll. Imatinib STADA hämmar tillväxten av dessa celler. Dermatofibrosarkom protuberans är en sällsynt sjukdom och antalet nydiagnostiserade patienter beräknas vara mindre än 5 av 1 miljon människor per år. Dermatofibrosarkom protuberans kan förekomma i alla åldersgrupper, men oftast har det beskrivits hos patienter mellan 30 och 50 år.

## **VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen**

### **Philadelphia-kromosom (bcr-abi)-positiv (Ph+) kronisk myeloisk leukemi (KML)**

Totalt har fyra omfattande internationella studier utförts på 2 133 vuxna med olika manifestationer av kronisk myeloisk leukemi och en studie på 54 barn. I en studie på 1 106 vuxna jämfördes effekten av imatinib med en kombination av interferon alfa och cytarabin. Denna studie visade att patienter som behandlats med imatinib levde längre utan att deras cancer förvärrades (eller framskred).

### **Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi (ALL)**

Fördelen med behandlingen kunde visas i tre kliniska studier på 456 vuxna. I en av dessa studier jämfördes imatinib med vanlig cancerbehandling på 55 nydiagnostiserade patienter. I en fjärde studie undersöktes imatinib på 120 barn och unga vuxna mellan 1 och 22 år. I denna studie förlängde imatinib tiden utan någon betydelsefull händelse (t.ex. cancer återkommer).

### **Myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar (MDS/MPD)**

31 patienter studerades. Imatinib jämfördes inte med ett annat läkemedel eller placebo men skillnaden i antalet och/eller storleken på cancerösa blodkroppar före och efter administreringen av imatinib var tydlig och visar fördelen med behandlingen.

### **Hypereosinofilt syndrom (HES) och/eller kronisk eosinofil leukemi (CEL)**

176 patienter studerades. Imatinib jämfördes inte med ett annat läkemedel eller placebo men skillnaden i antalet och/eller storleken på cancerösa blodkroppar före och efter administreringen av imatinib var tydlig och visar fördelen med behandlingen.

### **Gastrointestinala stromacellstumörer (GIST)**

Studien omfattade 147 patienter vars gastrointestinala stromacellstumörer inte kunde opereras eller hade spridit sig till andra organ. Imatinib jämfördes inte med ett annat läkemedel, men mätningarna visade att tumörstorleken hade minskat. I en annan studie fick 713 patienter mellan 18 och 91 år imatinib som adjuvant behandling (efter operation av tumören). Det visade sig att patienter som fick imatinib levde betydligt längre utan att cancer återkom, jämfört med placebo.

### **Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP)**

18 patienter studerades. Imatinib jämfördes inte med ett annat läkemedel eller placebo men skillnaden i antalet och/eller storleken på cancerösa blodkroppar före och efter administreringen av imatinib var tydlig och visar fördelen med behandlingen.

## **VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen**

### Kronisk myeloisk leukemi

Förutom vid nydiagnostiserad kronisk myeloisk leukemi finns det inga kontrollerade studier som visar att patienter som får imatinib skulle leva längre eller ha mindre sjukdomsrelaterade besvär.

### Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi

--.

### Myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar, hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi, dermatofibrosarkom protuberans

Erfarenheten av användning av imatinib för denna indikation är mycket begränsad och baseras på responsfrekvensen mätt utifrån antalet och/eller storleken på cancerösa blodkroppar. Det finns inga kontrollerade studier som visar att patienter som får imatinib skulle leva längre eller ha mindre sjukdomsrelaterade besvär. Det finns inga kontrollerade studier på barn med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar. Enskilda vetenskapliga observationer finns tillgängliga om barn efter behandling med imatinib (myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar: mellan 3 månader och 4 år, hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi: mellan 2 och 16 år).

## **VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor**

### **Viktiga kända risker**

<b>Risk</b>	<b>Vad är känt</b>	<b>Förebyggande möjligheter</b>
Hämmad utveckling och delning av benmärgsceller (myelosuppression)	Eftersom indikationen för imatinib är att hämma delningen av celler som utvecklas i benmärgen, kan Imatinib STADA minska antalet vita blodkroppar. Denna biverkning kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer.  Också antalet röda blodceller kan minska (hos upp till 1 av 100 personer). Tecken på detta är blekhet, trötthet och andfåddhet samt mörk urin.	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.
Svullnad och vätskeansamling (ödem och vätskeretention)	Ytliga svullnader var ett vanligt fynd i alla studier.  Svullnad till exempel runt vristerna eller svullna ögon kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer. Ledsmärta med svullnad kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer. men vätska kan också ansamlas i lungorna och bukhålan.	Patienterna ska vägas regelbundet. Tala om för läkare om du plötsligt och snabbt går upp i vikt.

<p>Blödning i hjärnan, magen eller tarmarna (blödning i centrala nervsystemet och gastrointestinal blödning)</p>	<p>Eftersom imatinib verkar genom att hämma delningen av celler som utvecklas i benmärgen, kan Imatinib STADA leda till oväntade blödningar (hos mer än 1 av 10 personer) och blödningar i magen samt svart avföring (hos upp till 1 av 100 personer).</p> <p>Tecken på blödning eller svullnad i skallen/hjärnan (hos upp till 1 av 100 personer) är svår huvudvärk, svaghet eller förlamning av extremiteterna eller ansiktet, talsvårigheter, plötslig medvetslöshet.</p>	<p>Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.</p>
<p>Stopp, ruptur eller inflammerat område i matsmältningskanalen (gastrointestinal obstruktion, perforation eller ulceration)</p>	<p>Svår buksmärta, blodiga kräkningar eller avföringar kan vara tecken på mag-tarmsjukdomar och drabbar upp till 1 av 100 personer (magsår) eller 1 av 1 000 (obstruktion).</p>	<p>Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.</p>
<p>Skadliga effekter på levern (levertoxicitet)</p>	<p>Sjukdomar i levern och gallvägarna, såsom förhöjda leverenzymmer i blodet (hos upp till 1 av 10), leverinflammation (hos upp till 1 av 100) eller allvarliga leverproblem och -skador (hos upp till 1 av 1 000 personer), kan förekomma.</p> <p>Tecken på leverproblem är illamående, aptitlöshet, ljus urin och guldfärgning av huden och ögonen.</p>	<p>Tala om för läkare innan du tar Imatinib STADA om du har eller har haft leverproblem.</p>
<p>Hudutslag och allvarliga hudreaktioner</p>	<p>Hudutslag, röd hud med blåsor på läpparna, ögonen, huden eller munnen, flagnande hud, feber, svullna röda eller lila fläckar på huden, klåda, brännande känsla, pustulöst hudutslag (tecken på hudproblem) kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.</p>	<p>Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.</p>

Otillräcklig funktion eller tillgänglighet av sköldkörtelhormoner (hypotyreos)	Imatinib STADA kan minska effekten av levotyroxin hos patienter vars sköldkörtel har tagits bort.	Tala om för läkare innan du tar Imatinib STADA, om du tar läkemedlet levotyroxin på grund av att din sköldkörtel har tagits bort.  Läkaren kan överväga ytterligare blodprover under behandlingen med Imatinib STADA.
För låga fosfornivåer (hypofosfatemi)	För låga fosfornivåer kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.
Hjärtsvikt (hjärtinsufficiens)	Hjärtsvikt kan förekomma hos upp till 1 av 100 människor. Kronisk myeloisk leukemi påverkar också risken för utveckling av svåra hjärtproblem.	Tala om för läkare innan du tar Imatinib STADA om du har eller har haft hjärtproblem.
Njursvikt (akut njursvikt)	Tecken på njurproblem är kraftigt minskad urinproduktion och törstkänsla. Akut njursvikt kan förekomma hos upp till 1 av 100 människor.	Tala om för läkare innan du tar Imatinib STADA om du har eller har haft njurproblem.
Svåra andningsproblem (svåra andningsreaktioner)	Hosta, andningssvårigheter eller andningssmärter (tecken på lungproblem) kan förekomma hos upp till 1 av 100 människor. Svårare andningsreaktioner förekommer mer sällan (hos upp till 1 av 10 000 människor).	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.
Muskelnedbrytning och muskelsmärta (rabdomyolys och myopati)	Muskelkramp med feber, rödbrun urin, smärta eller svaghet i musklerna (tecken på muskelproblem) kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 människor.	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.
Blödningar och cystor på äggstockarna (ovariell hemorragi och hemorragisk ovariell cista)	Bäckensmärta, ibland med illamående och kräkningar, med oväntad vaginal blödning, förvirring eller svimning på grund av lågt blodtryck (tecken på problem i äggstockarna eller livmodern) kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 människor.	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.

En kombination av flera symtom som ett resultat av förstörda cancerceller (tumörlyssyndrom)	<p>Detta syndrom kan förekomma under en för snabb nedbrytning av cancerceller (effekt av cancerbehandling) och kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 människor.</p> <p>Tecken kan vara illamående, andnöd, oregelbunden hjärtrytm, grumlig urin, trötthet och/eller obehag i lederna relaterade till onormala resultat i laboratorieprov (t.ex. höga halter av kalium, urinsyra och fosfor och låga halter av kalcium i blodet).</p>	Som profylax kan ges vätskeinfusioner och vissa läkemedel. Kliniskt betydande dehydrering ska behandlas. Även doseringen (mängden läkemedel, dosintervallet, dosupptrappningen) kan justeras för att minska risken. Läkaren ska vidta dessa åtgärder om de anses nödvändiga.
Fördröjd tillväxt hos barn och ungdomar (tillväxtretardation hos barn)	Det har förekommit enskilda rapporter om fall av fördröjd tillväxt hos barn och ungdomar. Förekomsten av denna risk är okänd.	Inga specifika. Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i bipacksedeln.
Interaktion med läkemedel som hämmar vissa proteiner som är viktiga för eliminering av imatinib (interaktion med starka CYP4A4-hämmare)	Vissa läkemedel kan påverka effekten av Imatinib STADA när de tas tillsammans. Dessa kan öka effekten av Imatinib STADA, vilket leder till ökning av biverkningar. Vissa orala svampmedel och antibiotika tillhör denna grupp av läkemedel.	Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana (såsom paracetamol).
Interaktion med läkemedel som aktiverar vissa proteiner som är viktiga för eliminering av imatinib (interaktion med starka CYP4A4-inducerare)	Vissa läkemedel kan påverka effekten av Imatinib STADA när de tas samtidigt. De kan minska effekten av Imatinib STADA, vilket gör Imatinib STADA mindre effektivt. Sådana läkemedel är johannesört och dexametason.	Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana (såsom paracetamol).
Interaktion med läkemedel som elimineras genom samma proteiner som imatinib (läkemedel som elimineras genom CYP3A4)	Imatinib STADA kan öka effekten av andra läkemedel (t.ex. kolesterolsänkande läkemedel), vilket leder till ökade biverkningar.	Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana (såsom paracetamol).

### Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det anses vara en eventuell risk)
Sekundära maligniteter hos de överlevande	Studier på djur har visat karcinogena effekter av imatinib, men vid högre doser än de som ges till människor. Mekanismen och

	relevansen av dessa fynd för människor är ännu inte kända.
Disseminerad intravasal koagulation	Patienter som behandlats med detta läkemedel kan ha ökad risk att utveckla denna sjukdom. Det finns dock inte tillräckliga data om detta och ett orsakssamband har inte fastställts.
Hypoglykemi (lågt blodsocker)	Patienter som behandlats med detta läkemedel kan ha ökad risk att utveckla denna sjukdom. Det finns dock inte tillräckliga data om detta och ett orsakssamband har inte fastställts.
Självmoordsbeteende	Patienter som behandlats med detta läkemedel kan ha ökad risk för självmord. Det finns dock inte tillräckliga data om detta och ett orsakssamband har inte fastställts.
Tolerans under graviditet och graviditetsutgångar	Det finns begränsad information om användning av imatinib hos gravida kvinnor. Studier på djur har dock visat skadliga effekter på djurfoster och den eventuella risken för människofoster är okänd.
Interaktion med läkemedel som elimineras genom CYP2C9, CYP2D6 och CYP3A4/5	Enligt resultat av laboratorieförsök finns det en eventuell interaktion mellan imatinib och läkemedel som elimineras genom de speciella enzymerna CYP2C9 (t.ex. warfarin), CYP2D6 (t.ex. vissa antidepressiva läkemedel) eller CYP3A4/5.
Interaktion med paracetamol (acetaminofen)	Patienter som behandlats med läkemedlet kan ha en ökad risk när de använder båda läkemedlen samtidigt. Informationen är dock för begränsad för att ge en ständig varning.

### Återstående information

Risk	Vad är känt
Barn: Uppföljning på lång sikt	Det har förekommit rapporter om fall av hämmad tillväxt hos barn och prepubertala ungdomar som fått imatinib. Långtidseffekterna vid förlängd användning av imatinib på tillväxten hos barn är okända. Därför rekommenderas noggrann övervakning av barns tillväxt under behandling med imatinib.
Barn under 2 år	Det finns ingen erfarenhet av användning av detta läkemedel hos barn under 2 år med kronisk myeloisk leukemi. Det finns begränsad erfarenhet av användning av detta läkemedel hos barn med Philadelphia-kromosom-positiv akut lymfoblastisk leukemi och mycket begränsad erfarenhet hos barn med myelodysplastiska/myeloproliferativa sjukdomar, dermatofibrosarkom protuberans, gastrointestinala stromacellstumörer eller hypereosinofilt syndrom/kronisk eosinofil leukemi.
Njursvikt	Patienter med nedsatt njurfunktion eller med dialysbehandling ska ges minimidosen, eftersom imatinibhalten i blodet kan variera hos dessa patienter. Det finns begränsade data om den underliggande mekanismen.
Leversvikt	Eftersom imatinib främst elimineras via levern, ska patienter med lindrigt, måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion ges den minsta rekommenderade dosen.
Äldre patienter	Mer än 20 % av patienterna som inkluderades i kliniska studier var

	äldre än 65 år och det observerades inga betydande skillnader i absorptionen och eliminationen av läkemedlet. Det har dock inte utförts några specifika studier på äldre patienter.
--	---

#### **VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder**

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

#### **VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning**

Inga studier efter godkännandet av läkemedlet har ålagts eller planerats.

#### **VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplan**

Ej relevant eftersom denna är den första riskhanteringsplanen.