

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Amarox 100 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte, ronde tabletten met schuin aflopende randen en een breukstreep met de opdruk H op de ene kant en 19 op de andere kant, met de breukstreep tussen de 1 en de 9.

Afmetingen: ongeveer 7,15 mm x 3,3 mm.

De tabletten kunnen worden verdeeld in gelijke doses.

4. Klinische gegevens

4.1 Therapeutische indicaties

Imatinib Amarox is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassen patiënten met Ph+ CML in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten en kinderen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) geïntegreerd met chemotherapie.
- volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL als monotherapie.
- volwassen patiënten met myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten (MDS/MPD) geassocieerd met herschikkingen van het platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gen.
- volwassen patiënten met hypereosinofiel syndroom (HES) in een gevorderd stadium en/of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met FIP1L1-PDGFR α herschikking.

Het effect van Imatinib Amarox op het resultaat van beenmergtransplantatie werd niet bepaald.

Imatinib Amarox is geïndiceerd voor

- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met terugkerende en/of gemetastaseerde DFSP die niet in aanmerking komen voor chirurgie.

Bij volwassen patiënten en kinderen is de doeltreffendheid van Imatinib Amarox gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische responscijfers en progressievrije overleving in CML, op hematologische en cytogenetische responscijfers in Ph+ ALL, MDS/MPD, op hematologische responscijfers in HES/CEL en op objectieve responscijfers bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde DFSP. De ervaring met Imatinib Amarox bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met PDGFR-gen herschikkingen is zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of een verlengde overleving aantonen voor deze ziekten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie dient zoals gebruikelijk te worden geïnitieerd door een arts die ervaring heeft in de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten en maligne sarcomen.

Voor doses van 400 mg en hoger (zie de dosisaanbevelingen hieronder) is een tablet van 400 mg beschikbaar die in twee gelijke doses kan worden verdeeld.

De voorgeschreven dosis moet oraal worden ingenomen bij de maaltijd met een groot glas water om het risico op gastrointestinale irritaties te minimaliseren. Doses van 400 mg of 600 mg moeten eenmaal daags worden toegediend, terwijl een dagelijkse dosis van 800 mg moet worden toegediend als 400 mg tweemaal daags, 's ochtends en 's avonds.

Voor patiënten die de filmomhulde tabletten niet kunnen inslikken, mag de inhoud opgelost worden in een glas niet-bruisend water of appelsap. De benodigde hoeveelheid tabletten moeten in de geschikte hoeveelheid drank worden opgelost (ongeveer 50 ml voor een 100 mg tablet en 200 ml voor een 400 mg tablet). De oplossing moet met een lepel worden geroerd. Als de tabletten uiteengevallen zijn, moet de suspensie onmiddellijk worden opgedronken.

Dosering voor CML bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten in de blastaire crisis. De blastaire crisis wordt gedefinieerd als blasten $\geq 30\%$ in bloed of beenmerg of een extramedullaire ziekte verschillend van hepatosplenomegalie.

Duur van de behandeling: In klinische onderzoeken werd de behandeling met imatinib voortgezet tot progressie van de ziekte. Het effect van het stopzetten van de behandeling na bereiken van een complete cytogenetische respons werd niet bestudeerd.

Er mag overwogen worden om de doses te verhogen van 600 mg tot een maximum van 800 mg (tweemaal daags een dosis van 400 mg) bij patiënten in de blastaire crisis. Deze dosisverhoging mag enkel gebeuren indien er geen ernstige bijwerkingen, niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie zijn opgetreden, onder de volgende omstandigheden: in geval men er niet in slaagt een voldoende hematologische respons te bereiken na een behandeling van tenminste 3 maanden; in geval men er niet in slaagt een cytogenetische respons te bereiken na een behandeling van 12 maanden; of bij verlies van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Patiënten dienen na dosisverhoging nauwlettend te worden gemonitord, gezien de mogelijkheid op een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor CML bij kinderen

De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op lichaamsoppervlakte (mg/m^2). De dagelijkse dosis van $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ wordt aanbevolen voor kinderen met CML in de blastaire crisis (waarbij de totale dosis van 800 mg niet mag worden overschreden). Behandeling kan worden gegeven als een eenmaal daagse dosis of als alternatief kan de dagelijkse dosis worden verdeeld in twee toedieningen – één in de ochtend en één in de avond. De dosisaanbeveling is op dit moment gebaseerd op een klein aantal pediatrie patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2). Er is geen ervaring in de behandeling van kinderen die jonger zijn dan 2 jaar oud.

Dosisverhoging van $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag tot $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden) kan worden overwogen bij kinderen indien er geen ernstige bijwerkingen of ernstige niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie zijn opgetreden, onder de volgende omstandigheden: bij progressie van de ziekte (op elk tijdstip); indien men er niet in slaagt een voldoende hematologische respons te bereiken na een behandeling van tenminste 3 maanden; indien men er niet in slaagt een cytogenetische respons te bereiken na een behandeling van 12 maanden; of bij 3 verlies van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Patiënten dienen na dosisverhoging nauwlettend te worden gemonitord, gezien de mogelijkheid op een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor Ph+ ALL bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten met Ph+ ALL. Hematologen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van deze ziekte dienen toezicht te houden op alle behandelingsfasen van de therapie.

Behandelingschema: bestaande gegevens hebben de doeltreffendheid en veiligheid van imatinib aangetoond, wanneer een dosis van 600 mg/dag werd toegediend in combinatie met chemotherapie in de inductie-, consolidatie- en onderhoudsfase (zie rubriek 5.1) voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerd Ph+ ALL. De duur van de behandeling met imatinib kan variëren met het gekozen behandelingsprogramma, maar in het algemeen geven langere blootstellingen aan imatinib betere resultaten.

Voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL is imatinib monotherapie in een dosering van 600 mg/dag veilig en doeltreffend en kan het worden gegeven totdat progressie van de ziekte optreedt.

Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen

De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op lichaamsoppervlakte (mg/m^2). De dosis van 340 mg/m^2 per dag wordt aanbevolen voor kinderen met Ph+ ALL (totale dosis niet hoger dan 600 mg).

Dosering voor MDS/MPD

De aanbevolen dosis imatinib is 400 mg/dag voor volwassen patiënten met MDS/MPD.

Duur van de behandeling: In het enige klinische onderzoek dat tot nu toe is uitgevoerd, werd de behandeling met imatinib voortgezet tot ziekteprogressie (zie rubriek 5.1). Ten tijde van de analyse bedroeg de behandelingsduur mediaan 47 maanden (24 dagen - 60 maanden).

Dosering voor HES/CEL

De aanbevolen dosis imatinib is 100 mg/dag voor volwassen patiënten met HES/CEL.

Een dosisverhoging van 100 mg naar 400 mg mag voor deze patiënten worden overwogen in afwezigheid van bijwerkingen als evaluaties een onvoldoende respons op de behandeling aantonen.

De behandeling dient te worden voortgezet zolang de patiënt er baat bij heeft.

Dosering voor DFSP

De aanbevolen dosis Imatinib AmaroX is 800 mg/dag voor volwassen patiënten met DFSP.

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

Wanneer zich een ernstige niet-hematologische bijwerking ontwikkelt door het gebruik van imatinib, moet de behandeling worden onderbroken tot de bijwerking is verdwenen. Daarna kan de behandeling worden hervat, zoals voorgeschreven afhankelijk van de aanvankelijke ernst van de bijwerking.

Bij het optreden van verhogingen van bilirubine $> 3 \times$ de ‘Institutional Upper Limit of Normal’ (IULN) of van levertransaminasen $> 5 \times$ IULN, dient te worden gestopt met imatinib tot bilirubinespiegels zijn teruggekeerd tot $< 1 \times$ IULN en transaminasespiegels tot $< 2 \times$ IULN. De behandeling met imatinib kan vervolgens worden voortgezet met een gereduceerde dagelijkse dosis. Bij volwassenen dient de dosis te worden verlaagd van 400 tot 300 mg of van 600 tot 400 mg of van 800 mg tot 600 mg en bij kinderen van 340 tot 260 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Hematologische bijwerkingen

Dosisverlaging of onderbreking van de behandeling vanwege ernstige neutropenie en trombocytopenie worden aanbevolen zoals aangegeven in de onderstaande tabel.

Dosisaanpassingen in geval van neutropenie en trombocytopenie:

HES/CEL (startdosis 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l en/of bloedplaatjes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stop imatinib tot ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. vóór het optreden van de ernstige bijwerking).
MDS/MPD (startdosis 400 mg) HES/CEL (bij dosis 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l en/of bloedplaatjes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stop imatinib tot ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. vóór het optreden van de ernstige bijwerking). 3. In geval van heroptreden van ANC < 1,0 x 10⁹/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10⁹/l, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een lagere dosis van 300 mg.
Blastaire crisis CML en Ph+ ALL (startdosis 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l en/of bloedplaatjes < 10 x 10 ⁹ /l	1. Onderzoek of de cytopenie verwant is met de leukemie (via mergaspiratie of biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verminder dan de dosis van imatinib tot 400 mg. 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verminder verder tot 300 mg. Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib totdat ANC ≥ 1 x 10⁹/l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10⁹/l, hervat daarna de behandeling met 300 mg
Blastaire crisis bij kinderen (startdosis 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l en/of bloedplaatjes < 10 x 10 ⁹ /l	1. Onderzoek of de cytopenie verwant is met de leukemie (via mergaspiratie of biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verminder dan de dosis van imatinib tot 260 mg/m². 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verminder verder tot 200 mg/m². Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib totdat ANC ≥ 1 x 10⁹/l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10⁹/l, hervat daarna de behandeling met 200 mg/m².
DFSP (met een dosis van 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l en/of bloedplaatjes < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stop imatinib tot ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met 600 mg. 3. In geval van heroptreden van ANC < 1,0 x 10⁹/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10⁹/l, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een lagere dosis van 400 mg.
ANC = absolute neutrofielentelling ^a optredend na ten minste 1 maand behandeling		

Speciale patiëntengroepen

Gebruik bij kinderen: Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 2 jaar met CML en bij kinderen jonger dan 1 jaar met Ph+ ALL (zie rubriek 5.1). De ervaring bij kinderen met MDS/MPD, DFSP, en HES/CEL is zeer beperkt.

De veiligheid en werkzaamheid van imatinib bij kinderen jonger dan 18 jaar met MDS/MPD, DFSP en HES/CEL zijn niet vastgesteld in klinische studies. De momenteel beschikbare, gepubliceerde gegevens worden samengevat in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gedaan.

Leverinsufficiëntie: Imatinib wordt voornamelijk via de lever gemetaboliseerd. De minimum aanbevolen dosis van 400 mg per dag moet worden gegeven aan patiënten met milde, matige of ernstige leverfunctiestoornissen. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Classificatie van leverfunctiestoornissen:

Leverfunctiestoornis	Leverfunctietesten
Licht	Totaal bilirubine: = 1,5 ULN ASAT: >ULN (kan normaal zijn of <ULN als totaal bilirubine >ULN is)
Matig	Totaal bilirubine: >1,5-3,0 ULN AST: elke waarde
Ernstig	Totaal bilirubine: >3–10 ULN AST: elke waarde

ULN = gebruikelijke bovenste limiet van normaal (upper limit of normal)

ASAT = aspartaat aminotransferase

Nierinsufficiëntie: De minimale aanbevolen dosis van 400 mg per dag dient als startdosis te worden gegeven aan patiënten met nierfunctiestoornissen of aan patiënten die gedialyseerd worden. Nochtans is bij deze patiënten voorzichtigheid geboden. De dosis kan worden verlaagd indien de behandeling niet wordt verdragen. Indien de behandeling wordt verdragen, kan de dosis bij gebrek aan werkzaamheid worden verhoogd (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen: De farmacokinetiek van imatinib werd niet in het bijzonder bestudeerd bij ouderen. Er werden geen significante leeftijdsgebonden farmacokinetische verschillen waargenomen bij volwassen patiënten in klinische onderzoeken, welke meer dan 20% patiënten omvatten van 65 jaar en ouder. Er is geen specifieke dosisaanbeveling noodzakelijk voor ouderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een kans op geneesmiddeleninteracties wanneer imatinib wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5). Voorzichtigheid is geboden wanneer imatinib wordt ingenomen samen met proteaseremmers, azoolantimycotica, bepaalde macroliden (zie rubriek 4.5), CYP3A4-substraten met een beperkt therapeutisch bereik (bv. cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, kinidine) of warfarine en andere coumarine-derivaten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van imatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of *Hypericum perforatum*, ook bekend als sintjanskruid), kan de blootstelling aan imatinib significant reduceren, met een mogelijke verhoging van het risico op falen van de therapie. Daarom moet gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4 inductoren en imatinib worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hypothyreoïdie

Klinische gevallen van hypothyreoïdie zijn gemeld bij patiënten die een thyreoïdectomie hebben ondergaan en die levothyroxinevervangende therapie hebben gekregen tijdens de behandeling met imatinib (zie rubriek 4.5). De spiegels van thyroïd stimulerend hormoon (TSH-spiegels) moeten bij deze patiënten nauwgezet worden gecontroleerd.

Hepatotoxiciteit

Het metabolisme van imatinib is voornamelijk hepatisch, en slechts 13% van de excretie gebeurt via de nieren. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen (mild, matig of ernstig) dienen de perifere bloedtelling en de leverenzymen nauwkeurig te worden gevolgd (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2). Notie moet worden genomen van het feit dat GIST-patiënten levermetastasen kunnen hebben die tot een hepatische stoornis kunnen leiden.

Gevalen van leverschade, waaronder leverfalen en levernecrose, zijn waargenomen met imatinib. Wanneer imatinib werd gecombineerd met hoge dosis chemotherapie werd een toename in ernstige leverreacties waargenomen. De leverfunctie dient zorgvuldig te worden gecontroleerd in situaties waar imatinib wordt gecombineerd met chemotherapie, waarvan ook bekend is dat zij geassocieerd is met leverdisfunctie (zie rubrieken 4.5 en 4.8).

Vochtretentie

Het vóórkomen van ernstige vochtophoping (pleura-effusie, oedeem, longoedeem, ascites, oppervlakkig oedeem) is gerapporteerd bij ongeveer 2,5% van de nieuw gediagnosticeerde CML patiënten die imatinib innamen. Daarom wordt het ten sterkste aanbevolen om de patiënten regelmatig te wegen. Een onverwacht snelle gewichtstoename dient zorgvuldig onderzocht te worden en indien nodig moet men aangepaste ondersteunende zorg verlenen en therapeutische maatregelen nemen. In klinische onderzoeken was er een verhoogde incidentie van deze gevallen bij oudere personen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een hartdisfunctie.

Patiënten met een hartaandoening

Patiënten met een hartaandoening, met risicofactoren voor hartfalen of met een voorgeschiedenis van nierfalen dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd en elke patiënt met tekenen of symptomen die overeenkomen met hart- of nierfalen dient geëvalueerd en behandeld te worden.

Bij patiënten met het hypereosinofiel syndroom (HES) met occulte infiltratie van HES-cellen binnen het myocard, werden geïsoleerde gevallen van cardiogene shock/linker ventriculaire disfunctie geassocieerd met HES-celdegranulatie bij de initiatie van behandeling met imatinib. Men nam waar dat de aandoening omkeerbaar was met de toediening van systemische corticosteroïden, circulatoire ondersteunende maatregelen en tijdelijk staken van imatinib. Aangezien cardiale bijwerkingen soms zijn gemeld met imatinib, dient een zorgvuldige beoordeling van de baten/risico van de imatinib behandeling te worden overwogen in de HES/CEL populatie vóór de start van de behandeling.

Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten met PDGFR-gen herschikkingen kunnen worden geassocieerd met hoge eosinofielconcentraties. Onderzoek door een cardioloog, het maken van een echocardiogram en de bepaling van serum troponine moeten daarom worden overwogen bij patiënten met HES/CEL, en bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met hoge eosinofiel concentraties, voordat imatinib wordt ingenomen. Als één van beide afwijkt, dienen een vervolfbezoek aan de cardioloog en het profylactisch gebruik van systemische steroïden (1-2 mg/kg) gedurende één tot twee weken gelijktijdig met imatinib te worden overwogen bij de start van de behandeling.

Gastro-intestinale bloeding

In het onderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST werden zowel gastro-intestinale als intra-tumorale hemorragieën gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Gebaseerd op de beschikbare gegevens werden geen predisponerende factoren (bv. tumorgrootte, tumorlokatie, coagulatiestoornissen) geïdentificeerd waardoor patiënten met GIST een hoger risico voor een van beide typen hemorragie zouden hebben. Aangezien toegenomen vascularisatie en neiging tot bloeden deel uitmaken van de aard en het klinisch verloop van GIST, dienen de standaardgebruiken en – procedures voor de monitoring en de behandeling van hemorragieën bij alle patiënten te worden gevolgd.

Bovendien is “gastric antral vascular ectasia” (GAVE of watermeloenmaag), een zeldzame oorzaak van gastro-intestinale hemorragie, gemeld bij postmarketingervaring bij patiënten met CML, ALL en andere aandoeningen (zie rubriek 4.8). Indien nodig kan stoppen met de behandeling met imatinib overwogen worden.

Tumorlyssyndroom

Vanwege het mogelijk voorkomen van tumorlyssyndroom (TLS) worden correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór de initiatie van imatinib (zie rubriek 4.8).

Hepatitis B-reactivering

Reactivering van hepatitis B bij patiënten die chronisch drager van dit virus zijn, is voorgekomen nadat deze patiënten Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers hadden gekregen. In sommige gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop.

Voorafgaand aan een behandeling met imatinib dienen patiënten te worden getest op een HBV-infectie. Specialisten op het gebied van leveraandoeningen en de behandeling van hepatitis B dienen te worden geraadpleegd, voordat er wordt begonnen met een behandeling bij patiënten met een positieve hepatitis B-serologie (inclusief degenen met een actieve aandoening) en bij patiënten die positief testen op een HBV-infectie gedurende de behandeling. HBV-dragers voor wie een behandeling met imatinib noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Trombotische microangiopathie

Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers (TKI's) zijn geassocieerd met trombotische microangiopathie (TMA), waaronder individuele meldingen van gevallen voor imatinib (zie rubriek 4.8). In geval van laboratoriumuitslagen of klinische bevindingen die geassocieerd worden met TMA bij een patiënt die behandeld wordt met imatinib, dient de behandeling met imatinib te worden gestaakt en moet er een grondige beoordeling op TMA worden uitgevoerd, waaronder een bepaling van ADAMTS13-activiteit en anti-ADAMTS13-antilichamen. Als anti-ADAMTS13-antilichamen zijn gestegen in combinatie met een lage ADAMTS13-activiteit, dient de behandeling met imatinib niet opnieuw te worden gestart.

Laboratoriumtesten

Volledige bloedtellingen moeten regelmatig uitgevoerd worden tijdens de behandeling met imatinib. Behandeling van CML patiënten met imatinib is in verband gebracht met neutropenie of trombocytopenie. Het voorkomen van deze cytopenieën is waarschijnlijk gerelateerd aan de fase van de ziekte die behandeld wordt, en deze kwamen vaker voor bij patiënten in de acceleratiefase van CML of in de blastaire crisis dan bij patiënten in de chronische fase van CML. De behandeling met imatinib kan onderbroken worden of de dosis kan verminderd worden, zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

De leverfunctie (transaminases, bilirubine, alkalische fosfatase) dient regelmatig gecontroleerd te worden bij patiënten die imatinib krijgen.

De imatinib plasma blootstelling blijkt bij patiënten met een gestoorde nierfunctie hoger te zijn dan bij patiënten met een normale nierfunctie, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde alfa-zuur glycoproteïne (AGP) plasmaspiegel, een imatinib bindend eiwit, bij deze patiënten. Aan patiënten met nierfunctiestoornissen dient de minimum startdosis te worden gegeven. Patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosis kan worden verlaagd wanneer deze niet wordt verdragen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Langdurige behandeling met imatinib kan in verband worden gebracht met een klinisch significante verslechtering van de nierfunctie. Daarom moet de nierfunctie voor het begin van de behandeling met imatinib worden bepaald en tijdens de behandeling nauwgezet worden gevolgd, waarbij met name nauwgezet op patiënten met risicofactoren voor nierinsufficiëntie moet worden gelet. Als er nierinsufficiëntie wordt waargenomen, moet een passende behandeling worden voorgeschreven volgens de gebruikelijke behandelingsrichtlijnen.

Pediatrische patiënten

Er zijn gevallen van groeivertraging gemeld bij kinderen en jonge adolescenten die imatinib kregen. De langetermijneffecten van langdurige behandeling met imatinib op de groei van kinderen zijn niet bekend. Daarom wordt zorgvuldige controle van de groei van kinderen die met imatinib worden behandeld aanbevolen (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Werkzame stoffen die de plasma-concentraties van imatinib kunnen verhogen:

Stoffen die de cytochroom P450 isoenzym CYP3A4 activiteit remmen (bv. proteaseremmers zoals indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azoolantimycotica met inbegrip van ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; bepaalde macroliden zoals erytromycine, claritromycine en telitromycine), zouden het metabolisme kunnen verlagen en de imatinib concentraties verhogen. Er was een significante verhoging in de blootstelling aan imatinib te zien bij gezonde proefpersonen (de gemiddelde C_{max} en AUC van imatinib stegen met respectievelijk 26% en 40%), wanneer het geneesmiddel gelijktijdig werd toegediend met één enkele dosis ketoconazol (een CYP3A4-remmer). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van imatinib en remmers van de CYP3A4-familie.

Werkzame stoffen die de plasma-concentraties van imatinib kunnen verlagen:

Stoffen die CYP3A4-activiteit induceren (bv. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fosfenytoïne, primidon of *Hypericum perforatum*, ook bekend als sint-janskruid) kunnen de blootstelling aan imatinib significant verminderen, met een mogelijke verhoging van het risico op falen van de therapie. Een voorbehandeling met meerdere doses rifampicine, 600 mg per dag, gevolgd door een eenmalige dosis van 400 mg imatinib, gaf aanleiding tot een vermindering in C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ van tenminste 54% en 74% van de respectievelijke waarden zonder rifampicine behandeling. Soortgelijke resultaten werden waargenomen bij patiënten met maligne gliomen, die werden behandeld met imatinib, terwijl ze enzyminducerende anti-epileptica (EIAEDs), zoals carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne kregen. De plasma AUC van imatinib verminderde met 73% vergeleken met patiënten die geen EIAEDs kregen. Gelijktijdig gebruik van rifampicine of andere krachtige CYP3A4 inductoren en imatinib moet worden vermeden.

Werkzame stoffen waarvan de plasma concentratie gewijzigd kan worden door imatinib

Imatinib verhoogt de gemiddelde C_{max} en AUC van simvastatine (CYP3A4 substraat) respectievelijk 2- en 3,5-maal, hetgeen wijst op remming van het CYP3A4 door imatinib. Daarom wordt voorzichtigheid aangeraden bij gelijktijdige toediening van imatinib en CYP3A4 substraten met een nauw therapeutisch venster (bv. ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel en kinidine). Imatinib kan de plasmaconcentratie verhogen van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen (bv. triazolo-benzodiazepines, dihydropyridine calciumkanaal blokkers, bepaalde HMG-CoA reductaseremmers, nl. statines, enz.).

Omwille van bekende verhoogde risico's op bloeding samen met het gebruik van imatinib (bv. hemorragie) zouden patiënten die anti-coagulatie nodig hebben, heparinederivaten met laag moleculair gewicht moeten krijgen of standaard heparine in plaats van coumarine-derivaten zoals warfarine.

In vitro remt imatinib het cytochroom P450 isoenzym CYP2D6-activiteit in concentraties vergelijkbaar met degene die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden. Imatinib, tweemaal daags 400 mg, had een remmend effect op het CYP2D6-gemedieerde metoprololmetabolisme, waarbij C_{max} en AUC van metoprolol waren toegenomen met ongeveer 23% (90% BI [1,16-1,30]). Dosisaanpassingen blijken niet nodig te zijn wanneer imatinib tegelijkertijd wordt toegediend met CYP2D6 substraten. Voorzichtigheid is echter geboden voor CYP2D6 substraten met een nauw therapeutisch venster, zoals metoprolol. Bij patiënten die met metoprolol worden behandeld dient klinische controle te worden overwogen.

In vitro remt imatinib paracetamol O-glucuronidering met een K_i waarde van 58,5 micromol/l. *In vivo* is deze remming niet waargenomen na toediening van 400 mg imatinib en 1000 mg paracetamol. Hogere doses imatinib en paracetamol zijn niet onderzocht.

Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer imatinib en hoge doses paracetamol gelijktijdig worden gebruikt.

Bij patiënten die thyreoïdectomie hebben ondergaan en die levothyroxine krijgen, kan de plasma blootstelling aan levothyroxine verlaagd zijn wanneer imatinib tegelijk wordt gegeven (zie rubriek 4.4). Derhalve is voorzichtigheid geboden. Echter, het mechanisme van de waargenomen interactie is voorlopig onbekend.

Bij Ph+ ALL patiënten is er klinische ervaring met het gelijktijdig toedienen van imatinib en chemotherapie (zie rubriek 5.1), maar geneesmiddeleninteracties tussen imatinib en chemotherapie zijn niet goed getypeerd. Bijwerkingen van imatinib, d.w.z. hepatotoxiciteit, myelosuppressie of andere, kunnen toenemen en er is gemeld dat gelijktijdig gebruik met L-asparaginase geassocieerd kan worden met toegenomen hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.8). Daarom zijn bijzondere voorzorgen vereist bij het gebruik van imatinib in combinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet aangeraden worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van imatinib door zwangere vrouwen. Er zijn post-marketing meldingen van spontane abortussen en congenitale afwijkingen bij kinderen van vrouwen die imatinib genomen hadden. Uit dieronderzoek is echter reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de foetus is niet bekend. Imatinib mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien het tijdens de zwangerschap gebruikt zou worden, moet de patiënt ingelicht worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de distributie van imatinib in moedermelk. Onderzoeken bij twee vrouwen die borstvoeding gaven, lieten zien dat zowel imatinib als de actieve metaboliet kan worden gedistribueerd in moedermelk. De melk-plasma ratio is onderzocht bij een enkele patiënt en werd bepaald op 0,5 voor imatinib en 0,9 voor de metaboliet, hetgeen een grotere distributie van de metaboliet in melk suggereert. Gezien de gecombineerde concentratie van imatinib en zijn metaboliet en de maximale dagelijkse melkinname door zuigelingen, is de verwachting dat de totale blootstelling laag is (~10% van een therapeutische dosis). Echter, aangezien de effecten van een blootstelling aan een lage dosis imatinib van een zuigeling onbekend zijn, dienen vrouwen die imatinib innemen geen borstvoeding te geven.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet beïnvloed (zie rubriek 5.3). Onderzoeken bij patiënten die imatinib krijgen en het effect ervan op vruchtbaarheid en gametogenese zijn niet uitgevoerd.

Patiënten die worden behandeld met imatinib en die zich zorgen maken over hun vruchtbaarheid moeten hun arts raadplegen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten ervan op de hoogte worden gebracht dat zij tijdens de behandeling met imatinib bijwerkingen kunnen ondervinden zoals duizeligheid, troebel zien of slaperigheid. Daarom moet voorzichtigheid worden aangeraden wanneer een voertuig wordt bestuurd of een machine wordt bediend.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Patiënten in gevorderde stadia van kanker kunnen talrijke complicerende medische aandoeningen hebben die het moeilijk maken de oorzaak van de bijwerking te bepalen. Dit komt door de variëteit van symptomen die gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte, de progressie van de ziekte en de gelijktijdige toediening van talrijke geneesmiddelen.

In klinische onderzoeken bij CML werd het stopzetten van het geneesmiddel door bijwerkingen die gerelateerd waren aan het geneesmiddel gezien bij 2,4% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten, 4% van de patiënten in de late chronische fase na falen van interferon therapie, 4% van de patiënten in de acceleratiefase na falen van interferon therapie en 5% van de patiënten in de blastaire crisis na falen van

interferon therapie. Bij GIST werd bij 4% van de patiënten het onderzoeksgeneesmiddel stopgezet ten gevolge van bijwerkingen die gerelateerd waren aan het geneesmiddel.

De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij alle indicaties, met twee uitzonderingen. Er werd meer myelosuppressie gezien bij CML patiënten dan bij GIST, wat waarschijnlijk te wijten is aan de onderliggende ziekte. In het onderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST vertoonden 7 (5%) patiënten CTC graad 3/4 gastro-intestinale bloedingen (3 patiënten), intra-tumorale bloedingen (3 patiënten) of beide (1 patiënt). Gastro-intestinale situering van de tumor kan de bron zijn geweest van de gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4). Gastro-intestinale en tumorale bloedingen kunnen ernstig zijn en soms fataal. De meest vaak gerapporteerde ($\geq 10\%$) geneesmiddelgerelateerde bijwerkingen in beide gevallen waren lichte misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, spierpijn, spierkrampen en rash. Oppervlakkige oedemen werden in alle onderzoeken vaak waargenomen en werden hoofdzakelijk beschreven als periorbitale oedemen of oedeem van de onderste ledematen. Deze oedema waren echter zelden ernstig en kunnen behandeld worden met diuretica of andere ondersteunende maatregelen of door de dosis van imatinib te verlagen.

Wanneer imatinib werd gecombineerd met hoge dosis chemotherapie bij Ph+ ALL patiënten, werd voorbijgaande levertoxiciteit in de vorm van transaminaseverhoging en hyperbilirubinemie waargenomen. Rekening houdend met de beperkte veiligheidsdatabank, zijn de bijwerkingen tot nu toe gemeld bij kinderen in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met Ph+ ALL. De veiligheidsdatabank voor kinderen met Ph+ ALL is erg beperkt. Toch zijn er geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

Verschillende bijwerkingen zoals pleurale effusie, ascites, pulmonair oedeem en een snelle gewichtstoename, met of zonder oppervlakkig oedeem, kunnen gezamenlijk worden beschreven als “vochtretentie”. Deze bijwerkingen kunnen gewoonlijk verholpen worden door een tijdelijke onderbreking van imatinib en door diuretica en andere gepaste ondersteunende verzorgingsmaatregelen. Echter, sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig of levensbedreigend zijn. Verschillende patiënten, met een complexe klinische voorgeschiedenis van pleurale effusie en congestief hart- en nierfalen, stierven tijdens een blastaire crisis. Er waren geen speciale veiligheidsbevindingen in de klinische onderzoeken bij kinderen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in meer dan een geïsoleerd geval gemeld werden, zijn in de volgende tabel per systeem/orgaanklasse en frequentie opgenomen. De frequentie categorieën worden gedefinieerd aan de hand van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, beginnend bij de meest voorkomende.

De bijwerkingen en frequenties in Tabel 1 zijn gebaseerd op de belangrijkste registratiestudies.

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Soms:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitis, pneumonie ¹ , sinusitis, cellulitis, infectie van de bovenste luchtwegen, influenza, urineweginfectie, gastro-enteritis, sepsis
<i>Zelden:</i>	Schimmelinfectie
<i>Niet bekend:</i>	Hepatitis B-reactivering*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
<i>Zelden:</i>	Tumorlyssyndroom
<i>Niet bekend:</i>	Tumorbloeding/tumornecrose*
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische shock*

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Vaak:</i>	Pancytopenie, febriele neutropenie
<i>Soms:</i>	Trombocytemie, lymfopenie, beenmergdepressie, eosinofilie, lymfadenopathie
<i>Zelden:</i>	Hemolytische anemie, trombotische microangiopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Vaak:</i>	Anorexie
<i>Soms:</i>	Hypokaliëmie, toegenomen eetlust, hypofosfatemie, verminderde eetlust, dehydratie, jicht, hyperurikemie, hypercalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie
<i>Zelden:</i>	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	
<i>Vaak:</i>	Slapeloosheid
<i>Soms:</i>	Depressie, verminderd libido, angstgevoel
<i>Zelden:</i>	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Hoofdpijn ²
<i>Vaak:</i>	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie
<i>Soms:</i>	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornissen, ischias, restless legs-syndroom, tremor, hersenbloeding
<i>Zelden:</i>	Verhoogde intracraniele druk, convulsies, optische neuritis
<i>Niet bekend:</i>	Cerebraal oedeem*
Oogaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Ooglidoedeem, verhoogde tranenvloed, conjunctivale bloeding, conjunctivitis, droge ogen, troebel zicht
<i>Soms:</i>	Oogirritatie, oogpijn, orbitaal oedeem, sclerale bloeding, retinale bloeding, blefaritis, maculair oedeem
<i>Zelden:</i>	Cataract, glaucoom, papiloedeem
<i>Niet bekend:</i>	Vitreale bloeding*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms:</i>	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Hartkloppingen, tachycardie, congestief hartfalen ³ , longoedeem
<i>Zelden:</i>	Aritmieën, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardiale effusie
<i>Niet bekend:</i>	Pericarditis*, harttamponade*
Bloedvataandoeningen⁴	
<i>Vaak:</i>	Blozen, bloedingen
<i>Soms:</i>	Hypertensie, bloeduitstorting, subduraal hematoom, perifeer koudegevoel, hypotensie, Raynaud-fenomeen
<i>Niet bekend:</i>	Trombose/embolie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Dyspnoe, epistaxis, hoest
<i>Soms:</i>	Pleurale effusie ⁵ , faryngolaryngeale pijn, keelontsteking
<i>Zelden:</i>	Pleuritische pijn, longfibrose, pulmonaire hypertensie, longbloeding
<i>Niet bekend:</i>	Acuut respiratoir falen ^{11*} , interstitiële longaandoening*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn ⁶
<i>Vaak:</i>	Flatulentie, opgezwollen buik, gastro-oesofageale reflux, constipatie, droge mond, gastritis

<i>Soms:</i>	Stomatitis, zweren in de mond, gastro-intestinale bloeding ⁷ , oprisping, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, haematemesis, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
<i>Zelden:</i>	Colitis, ileus, chronische darmontstekingen
<i>Niet bekend:</i>	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, “gastric antral vascular ectasia” (GAVE)*
Lever- en galaandoeningen	
<i>Vaak:</i>	Verhoging van leverenzymen
<i>Soms:</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht
<i>Zelden:</i>	Leverfalen ⁸ , levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczem/rash
<i>Vaak:</i>	Pruritus, gelaatsoedeem, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, lichtovergevoelighedsreactie
<i>Soms:</i>	Pustulaire rash, kneuzing, toegenomen zweten, urticaria, blauwe plekken, verhoogde neiging tot blauwe plekken, hypotrichosis, hypopigmentatie van de huid, exfoliatieve dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechieën, psoriasis, purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties
<i>Zelden:</i>	Acute febriele neutrofiele dermatosis (Sweet’s syndroom), verkleuring van de nagels, angioneurotisch oedeem, vesiculaire rash, erythema multiforme, leukocytoclastische vasculitis, Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<i>Niet bekend:</i>	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom*, lichenoïde keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak:</i>	Spierspasme en krampen, pijn van de skeletspieren met inbegrip van myalgie ⁹ , artralgie, botpijn ¹⁰
<i>Vaak:</i>	Zwellen van gewrichten
<i>Soms:</i>	Stijfheid van gewrichten en spieren
<i>Zelden:</i>	Spierzwakte, artritis, rabdomyolyse/myopathie
<i>Niet bekend:</i>	Avasculaire necrose/heupnecrose*, groeivertraging bij kinderen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde urinaire frequentie
<i>Niet bekend:</i>	Chronisch nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms:</i>	Gynaecomastie, erectiele disfunctie, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, vergroting van de borst, scrotumoedeem
<i>Zelden:</i>	Hemorragische corpus luteum/hemorragische ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak:</i>	Vochtretentie en oedeem, moeheid
<i>Vaak:</i>	Zwakte, koorts, anasarca, koude rillingen, koortsrillingen
<i>Soms:</i>	Pijn op de borst, malaise
Onderzoeken	
<i>Zeer vaak:</i>	Gewichtstoename
<i>Vaak:</i>	Gewichtsafname
<i>Soms:</i>	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcreatinefosfokinase, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed
<i>Zelden:</i>	Verhoogd bloedamylase

* Deze reactietypes zijn met name meldingen uit postmarketingervaring met imatinib. Deze omvatten zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies, de “expanded access” programma’s, klinische farmacologiestudies en explorerende studies voor

niet-geregistreerde indicaties. Omdat deze bijwerkingen zijn gemeld in een populatie met onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causaal verband met imatinibblootstelling vast te stellen.

- ¹ Pneumonie werd het meest gemeld bij patiënten met getransformeerde CML en bij patiënten met GIST.
- ² Hoofdpijn kwam het meest voor bij GIST-patiënten.
- ³ Op patiënt-jaarbasis werden meer cardiale voorvallen met inbegrip van congestief hartfalen waargenomen bij patiënten met getransformeerde CML dan bij patiënten met chronische CML.
- ⁴ Blozen werd het meest gemeld bij GIST-patiënten en bloedingen (hematoom, hemorragie) werden het meest gemeld bij patiënten met GIST en met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC).
- ⁵ Pleurale effusie werd vaker gemeld bij patiënten met GIST en bij patiënten met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC) dan bij patiënten met chronische CML.
- ⁶⁺⁷ Buikpijn en maagdarmbloedingen werden het meest waargenomen bij GIST-patiënten.
- ⁸ Een aantal fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose zijn gemeld.
- ⁹ Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
- ¹⁰ Pijn van de skeletspieren en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij GIST-patiënten.
- ¹¹ Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Hematologie

Bij CML werd cytopenie, met name neutropenie en trombocytopenie, consequent gezien in alle onderzoeken met de suggestie van een hogere frequentie bij hoge doses ≥ 750 mg (fase I onderzoek). Echter, het vóórkomen van cytopenie was ook duidelijk afhankelijk van het stadium van de ziekte, de frequentie van graad 3 of 4 neutropenie ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) en trombocytopenie (bloedplaatjes aantal $< 50 \times 10^9/l$) was tussen 4 en 6 keer hoger in de blastaire crisis en acceleratiefase (59–64% en 44–63% voor respectievelijk neutropenie en trombocytopenie) in vergelijking met nieuw gediagnosticeerde chronische fase van CML (16,7% neutropenie en 8,9% trombocytopenie). In nieuw gediagnosticeerde chronische fase van CML werden graad 4 neutropenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) en trombocytopenie (bloedplaatjes aantal $< 10 \times 10^9/l$) gezien bij respectievelijk 3,6% en $< 1\%$ van de patiënten. De mediane duur van de neutropenische en trombocytopenische episodes varieerde meestal respectievelijk van 2 tot 3 weken en van 3 tot 4 weken. Deze verschijnselen kunnen meestal verholpen worden door of een reductie van de dosis of een onderbreking van de behandeling met imatinib. Ze kunnen echter in zeldzame gevallen leiden tot een permanent stoppen van de behandeling. De meest frequent gerapporteerde toxiciteiten bij kinderen met CML waren graad 3 of 4 cytopenieën waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie. Deze treden in het algemeen op binnen de eerste paar maanden van de therapie.

In het onderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST werd graad 3 en 4 anemie gerapporteerd in respectievelijk 5,4% en 0,7% van de patiënten, en bij tenminste enkele van deze patiënten zou dit gerelateerd kunnen zijn aan gastro-intestinale of intra-tumorale hemorragieën. Graad 3 en 4 neutropenie werd waargenomen in respectievelijk 7,5% en 2,7% van de patiënten en graad 3 trombocytopenie in 0,7% van de patiënten. Geen enkele patiënt ontwikkelde graad 4 trombocytopenie. De afnames in witte bloedcel (WBC)- en neutrofieltellingen traden voornamelijk op tijdens de eerste zes weken van de behandeling, met nadien waarden die betrekkelijk stabiel bleven.

Biochemie

Ernstige stijging van transaminasen ($< 5\%$) of bilirubine ($< 1\%$) was waargenomen bij CML patiënten en werd meestal verholpen door dosisreductie of -onderbreking (de mediane duur voor deze episodes was ongeveer een week). Bij minder dan 1% van de CML patiënten werd de behandeling permanent gestopt vanwege abnormale leverfunctiewaarden. Bij GIST-patiënten (onderzoek B2222) werden 6,8% graad 3 of 4 ALT (alanine aminotransferase) stijgingen en 4,8% graad 3 of 4 AST (aspartaat aminotransferase) stijgingen waargenomen. De bilirubine stijging was lager dan 3%.

Er zijn gevallen van cytolytische en cholestatische hepatitis en leverfalen; in sommige van deze gevallen was dit fataal, waaronder één patiënt op hoge dosis paracetamol.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatitis B-reactivering

Hepatitis B-reactivering is gemeld in verband met zogenaamde BCR-ABL-TKI's (Bcr-Abl-tyrosinekinaseremmers). In een aantal gevallen resulteerde dit in acuut leverfalen of fulminante hepatitis die leidde tot levertransplantatie of een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met doses hoger dan de aanbevolen therapeutische dosis. Geïsoleerde gevallen van imatinib overdosering zijn gemeld, zowel spontaan als in de literatuur. In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. In het algemeen was de gemelde uitkomst van deze gevallen “verbeterd” of “hersteld”. Gebeurtenissen die gemeld zijn bij een afwijkend dosisbereik zijn als volgt:

Volwassenen

1200 tot 1600 mg (duur varieert van 1 tot 10 dagen): Misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, erytheem, oedeem, zwelling, moeheid, spierkrampen, trombocytopenie, pancytopenie, buikpijn, hoofdpijn, verminderde eetlust.

1800 tot 3200 mg (maximaal 3200 mg per dag gedurende 6 dagen): Zwakte, myalgie, verhoogde creatinefosfokinase, verhoogde bilirubine, gastro-intestinale pijn.

6400 mg (eenmalige dosis): Eén geval dat gemeld is in de literatuur van één patiënt die misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, zwelling in het gezicht, verlaagde neutrofielenaantallen en toegenomen transaminasen had.

8 tot 10 g (eenmalige dosis): Braken en gastro-intestinale pijn zijn gemeld.

Pediatrische patiënten

Eén drie jaar oude jongen die was blootgesteld aan een eenmalige dosis van 400 mg ervoer symptomen als braken, diarree en anorexie, en een andere drie jaar oude jongen die was blootgesteld aan een eenmalige dosis van 980 mg had een verlaagd aantal witte bloedcellen en diarree.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd en dient geschikte ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: proteïne-tyrosinekinaseremmer, ATC-code: L01XE01

Werkingsmechanisme

Imatinib is een laagmoleculaire proteïne-tyrosinekinaseremmer die de activiteit van het Bcr-Abl tyrosinekinase (TK) sterk remt, alsook verschillende receptor-TK's: Kit, de receptor voor stamcelfactor (SCF) gecodeerd door het C-Kit proto-oncogen, de discoïdine-domeinreceptoren (DDR1 en DDR2), de kolonie-stimulerende-factor receptor (CSF-1R) en de bloedplaatjes-afgeleide groeifactor receptoren alfa en beta (PDGFR-alfa en PDGFR-beta), Imatinib kan ook cellulaire processen remmen die gemedieerd worden door de activatie van deze receptorkinasen.

Farmacodynamische effecten

Imatinib is een proteïne-tyrosinekinaseremmer die op krachtige wijze het Bcr-Abl tyrosinekinase remt zowel op *in vitro* als op cellulair en *in vivo* niveau. De verbinding remt op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose zowel bij Bcr-Abl positieve cellijnen als bij “verse” leukemische cellen van Philadelphia chromosoom positieve CML en acute lymfoblastische leukemie (ALL) patiënten.

In vivo vertoont de verbinding als enkelvoudige stof anti-tumor activiteit in dierenmodellen, die Bcr-Abl positieve tumorcellen gebruiken.

Imatinib is ook een krachtige remmer van receptor tyrosinekinases gericht op de platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, en stamcelfactor (SCF), c-Kit, en het remt PDGF- en SCF-gemedieerde cellulaire processen. Constitutieve activatie van de PDGF receptor of de Abl proteïne-tyrosinekinases als een gevolg van fusie met diverse partner eiwitten of constitutieve productie van PDGF zijn betrokken bij de pathogenese van MDS/MPD, HES/CEL en DFSP. Imatinib remt de signalering en proliferatie van cellen voortvloeiend uit ontregelde PDGFR en Abl-kinase-activiteit.

Klinische onderzoeken bij chronische myeloïde leukemie

De doeltreffendheid van imatinib is gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische responscijfers en progressievrije overleving. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel aantonen, zoals een verbetering van de symptomen verbonden met de ziekte of een verlengde overleving.

Een uitgebreide, internationale, open-label, niet-gecontroleerde fase II-studie werd uitgevoerd bij patiënten met Philadelphia chromosoom positieve (Ph+) CML in de blastaire crisisfase van de ziekte. Bovendien werden kinderen behandeld in twee fase-I studies en een fase-II studie.

In het klinisch onderzoek waren 38% van de patiënten ouder dan 60 jaar en 12% van de patiënten ouder dan 70 jaar.

Myeloïde blastaire crisis: 260 patiënten met myeloïde blastaire crisis werden geïnccludeerd in het onderzoek. 95 patiënten (37%) hadden eerder chemotherapie gekregen voor de behandeling van ofwel de acceleratiefase of de blastaire crisis ("voorbehandelde patiënten"), terwijl 165 patiënten (63%) geen chemotherapie hadden gekregen ("onbehandelde patiënten"). De eerste 37 patiënten startten met 400 mg, het protocol werd vervolgens gewijzigd om hogere doseringen toe te staan en de overgebleven 223 patiënten startten met 600 mg.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de mate van hematologische respons, uitgedrukt hetzij als een complete hematologische respons, geen bewijzen van leukemie, (dit is klaring van blasten van het merg en het bloed, maar zonder een volledig perifeer bloedherstel zoals bij een complete respons), of terugkeer naar de chronische fase van CML. In deze studie bereikte 31% van de patiënten een hematologische respons (36% in onbehandelde patiënten en 22% bij voorbehandelde patiënten). De respons was ook hoger in de patiënten behandeld met 600 mg (33%) in vergelijking met de patiënten behandeld met 400 mg (16%, $p = 0,0220$). De huidige schatting van de mediane overleving van onbehandelde en voorbehandelde patiënten was respectievelijk 7,7 en 4,7 maanden.

Lymfoïde blastaire crisis: een beperkt aantal patiënten werd geïnccludeerd in fase I studies ($n = 10$). Het aantal met een hematologische respons was 70% bij een behandelingsduur van 2-3 maanden.

Tabel 2 Respons bij CML studies bij volwassenen

	Studie 0102 38-maanden gegevens Myeloïde blastaire crisis ($n=260$)
	% patiënten (BI 95%)
Hematologische respons ¹	31% (25,2-36,8)
Complete hematologische respons (CHR)	8%
Geen bewijs van leukemie (NEL)	5%
Terugkeer naar de chronische fase (RTC)	18%

Belangrijke cytogenetische respons ²	15% (11,2-20,4)
Compleet (Bevestigd ³) [95% BI]	7% (2%) [0,6-4,4]
Gedeeltelijk	8%
¹ Hematologische respons criteria (elke respons te bevestigen na ≥ 4 weken): CHR: [ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l, bloedplaatjes ≥ 100 x 10 ⁹ /l, geen bloed blasten, BM blasten <5% en geen extramedullaire ziekte] NEL: Dezelfde criteria als voor CHR maar ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10 ⁹ /l. RTC: <15% blasten BM en PB, <30% blasten+promyelocyten in BM en PB, <20% basofielen in PB, geen andere extramedullaire ziekte dan milt en lever. BM = beenmerg, PB = perifere bloed	
² Cytogenetische respons criteria: Een belangrijke respons combineert zowel de complete als de partiële respons: complete (0% Ph+ metafases), partiële (1–35%)	
³ Complete cytogenetische respons, bevestigd door een tweede cytogenetische beenmerg-evaluatie. Ten minste een maand na de initiële beenmergonderzoek.	

Klinische onderzoeken bij Ph+ ALL

Nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL: In een gecontroleerde onderzoek (ADE10) van imatinib versus chemotherapie inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder, als imatinib als enig middel werd gebruikt leidde dit tot een significant hoger percentage van de complete hematologische respons dan chemotherapie (96.3% vs 50%, p=0,0001). Wanneer curatieve therapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht reageerden op chemotherapie, bereikten 9 patiënten (81,8%) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect werd geassocieerd met een hogere reductie van bcr-abl transcripten in de met imatinib behandelde patiënten dan in de chemotherapie groep na 2 weken behandeling (p=0,02). Alle patiënten kregen imatinib en consolidatie chemotherapie (zie Tabel 3) na inductie en de niveaus van bcr-abl transcripten waren gelijk in de twee armen na 8 weken. Zoals verwacht op basis van het onderzoeksopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons die minimale residuele ziekte, een beter resultaat hadden in termen van zowel remissieduur (p=0,01) als in ziektevrije overleving (p=0,02).

De waargenomen resultaten in een groep van 211 nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL patiënten in vier ongecontroleerde klinische onderzoeken (AAU02, ADE04, AJP01 en AUS01) zijn consistent met de hierboven beschreven resultaten. Imatinib in combinatie met chemotherapie-inductie (zie Tabel 3) resulteerde in een complete hematologische respons van 93% (147 van 158 evalueerbare patiënten) en in een belangrijk cytogenetische respons van 90% (19 van de 21 evalueerbare patiënten). De complete moleculaire respons was 48% (49 van de 102 evalueerbare patiënten). Ziektevrije overleving (DFS) en algehele overleving (OS) was steeds langer dan 1 jaar en ze waren superieur ten opzichte van de historische controlegroep (DFS p <0,001; OS p <0,0001) in twee studies (AJP01 en AUS01).

Tabel 3 Chemotherapieregimes gebruikt in combinatie met imatinib

Studie ADE10	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathecaal, dag 1
Remissie-inductie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 uur), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 uur) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32
Consolidatietherapie I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 uur), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oraal, dag 1-20
Consolidatietherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 uur), dag 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 uur), dag 1-5

Studie AAU02	
Inductietherapie (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicine 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg totale dosis i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; prednison 60 mg/m ² oraal, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oraal, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22;
Consolidatie (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 u i.v. (3 uur), dag 1-4; mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1; methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1
Studie ADE04	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1
Inductietherapie I	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; daunorubicine 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Inductietherapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 uur), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 uur), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oraal, dag 26-46
Consolidatietherapie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 uur), dag 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 uur), dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 uur, elke 12 uur), dag 5
Studie AJP01	
Inductietherapie	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 uur), dag 1; daunorubicine 60 mg/m ² i.v. (1 uur), dag 1-3; vincristine 1,3 mg/m ² i.v., dag 1,8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m ² /dag, oraal
Consolidatietherapie	Alternatieve chemotherapie traject: hoge dosis chemotherapie met: MTX 1 g/m ² i.v. (24 uur), dag 1, en Ara-C 2 g/m ² i.v. (elke 12 uur), dag 2-3, voor 4 cycli
Onderhoud	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; prednisolon 60 mg/m ² oraal, dag 1-5;
Studie AUS01	
Inductie-consolidatietherapie	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m ² i.v. (3 uur, elke 12 uur), dag 1-3; vincristine 2 mg i.v., dag 4, 11; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 uur), dag 4; DEX 40 mg/dag op dag 1-4 en 11-14, afgewisseld met MTX 1 g/m ² i.v. (24 u), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 uur, elke 12 uur), dag 2-3 (totaal 8 cycli)
Onderhoud	VCR 2 mg i.v. maandelijks voor 13 maanden; prednisolon 200 mg oraal, 5 dagen per maand voor 13 maanden
Alle behandelingen bevatten toediening van steroïden voor CNS profylaxe.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclofosfamide; DEX: dexamethason; MTX: methotrexaat; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: intraveneus	

Pediatrische patiënten: In studie I2301 werden in totaal 93 pediatrische, adolescente en jongvolwassen patiënten (van 1 tot 22 jaar oud) met Ph+ ALL geïncubeerd in een open-label, multicentrum, sequentiële cohort-, niet-gerandomiseerde fase III-studie en behandeld met imatinib (340 mg/m²/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Imatinib werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en vroegere start van imatinib van cohort tot cohort; cohort 1 kreeg de laagste intensiteit en cohort 5 kreeg de hoogste intensiteit van imatinib (langste duur in dagen met continue dagelijkse dosering van imatinib gedurende de eerste chemotherapieturen). Continue dagelijkse blootstelling aan imatinib in het begin van de behandelingskuur in combinatie met chemotherapie bij cohort 5-patiënten (n=50) verbeterde de 4-jaars voorvalvrije overleving (event-free survival (EFS)) in vergelijking met historische controles (n=120), die standaard chemotherapie kregen zonder imatinib (respectievelijk 69,6% vs. 31,6%). De geschatte 4-jaars OS bij cohort 5-patiënten was 83,6% in vergelijking met 44,8% bij historische controles. 20 van de 50 (40%) patiënten in cohort 5 kregen een hematopoietische stamceltransplantatie.

Tabel 4 Chemotherapieregimes gebruikt in combinatie met imatinib in studie I2301

Consolidatie blok 1 (3 weken)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /dag, i.v.): dag 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dosis elke 3 uur, x 8 doses/dag, i.v.): dagen 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 6-15 of tot ANC >1500 post nadir IT Methotrexaat (aangepast voor de leeftijd): ALLEEN op dag 1 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 8, 15
Consolidatie blok 2 (3 weken)	Methotrexaat (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO elke 6 uur x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 ARA-C (3 g/m ² /dosis elke 12 uur x 4, i.v.): dag 2 en 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 4-13 of tot ANC >1500 post nadir
Reïnductie blok 1 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dag 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 en 2 CPM (250 mg/m ² /dosis elke 12 uur x 4 doses, i.v.): dag 3 en 4. PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 en 15 DEX (6 mg/m ² /dag, IV, PO): dag 1-7 en 15-21
Intensivering blok 1 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO elke 6 uur x 6 doses)iii: Dagen 2, 3, 16 en 17 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 en 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 27-36 of tot ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , elke 12 uur, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dag 44
Reïnductie blok 2 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, IV): dag 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dag 1 en 2 CPM (250 mg/m ² /dosis elke 12 uur x 4 doses, i.v.): dagen 3 en 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 en 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dag 1-7 en 15-21
Intensivering blok 2 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO elke 6 uur x 6 doses)iii: dag 2, 3, 16 en 17. Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 en 22 VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dag 22-26

	CPM (300 mg/m ² /dag, IV): dag 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dag, IV): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 27-36 of tot ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m ² , elke 12 uur, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dag 44
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 1-4	MTX (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO elke 6 uur x 6 doses)iii: dag 2 en 3. Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, IV, PO): dag 1-5, 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dag 8-28 Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dag 29-33 MESNA i.v.: dagen 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dag 34-43
Onderhoud (8-wekencycli) Cyclus 5	Craniale bestraling (alleen Blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die bij diagnose CNS1 en CNS2 zijn 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die bij diagnose CNS3 zijn VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, IV, PO): dag 1-5, 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dag 11-56 (geen 6-MP toedienen gedurende de 6-10 dagen van craniale bestraling, te beginnen op dag 1 van Cyclus 5. Start 6-MP de 1e dag na het afronden van de craniale bestraling.) Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, IV, PO): dag 1-5, 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dag 1-56 Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocytenkoloniestimulerende factor, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexaat, i.v. = intraveneus, SC = subcutaan, IT = intrathecaal, PO = oraal, IM = intramusculair, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclofosfamide, VCR = vincristine, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicine, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA = 2-mercapto-ethaansulfonaatnatrium, iii= of tot MTX-niveau <0,1 µM is, q6h = elke 6 uur, Gy= Gray

Studie AIT07 was een multicentrum, open-label, gerandomiseerde, fase II/III-studie waarin 128 patiënten (1 tot <18 jaar) werden geïnccludeerd en behandeld met imatinib in combinatie met chemotherapie. Veiligheidsgegevens van deze studie lijken in lijn te zijn met het veiligheidsprofiel van imatinib bij Ph+ ALL-patiënten.

Recidiverende/refractaire Ph+ ALL: Wanneer imatinib werd gebruikt als enig middel bij patiënten met recidiverende/refractaire Ph+ ALL, resulteerde dit bij 53 van 411 patiënten die evalueerbaar waren voor respons, in een hematologische respons van 30% (9% complete respons) en een belangrijke cytogenetische respons van 23%. (Opgemerkt dient te worden dat 353 van de 411 patiënten waren behandeld in een “expanded access” programma zonder dat primaire responsgegevens waren verzameld). De mediane tijd tot progressie in de algehele populatie van 411 patiënten met recidiverende /refractaire Ph+ ALL varieerde van 2,6 tot 3,1 maanden, en de mediane algehele overleving in de 401 evalueerbare patiënten varieerde van 4,9 tot 9 maanden. De gegevens waren vergelijkbaar wanneer een heranalyse werd uitgevoerd waarin alleen patiënten van 55 jaar of ouder werden opgenomen.

Klinische onderzoeken bij MDS/MPD

Ervaring met imatinib bij deze indicatie is zeer beperkt en is gebaseerd op hematologische en cytogenetische responscijfers. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of toegenomen overleving aantonen. Eén open label, multicentra, fase II klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd, waarin imatinib werd onderzocht bij verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende

ziekten, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. Dit onderzoek omvatte 7 patiënten met MDS/MPD, die werden behandeld met 400 mg imatinib per dag. Drie patiënten hadden een complete hematologische respons (CHR) en één patiënt had een partiële hematologische respons (PHR). Ten tijde van de oorspronkelijke analyse ontwikkelden drie van de vier patiënten met gedetecteerde PDGFR-gen herschikkingen een hematologische respons (2 CHR en 1 PHR). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 20 tot 72 jaar. Bovendien werden nog eens 24 patiënten met MDS/MPD vermeld in 13 publicaties. 21 patiënten werden behandeld met 400 mg imatinib per dag, terwijl de andere 3 patiënten lagere doses kregen. Bij elf patiënten werd PDGFR-gen herschikkingen gevonden, 9 van hen bereikten een CHR en 1 een PHR. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 79 jaar. In een recente publicatie wees de bijgewerkte informatie van 6 van deze 11 patiënten uit dat al deze patiënten in cytogenetische remissie bleven (bereik 32-38 maanden). In dezelfde publicatie werden langetermijn follow-up gegevens van 12 MDS/MPD patiënten met PDGFR-gen herschikkingen gemeld (5 patiënten van onderzoek B2225). Deze patiënten kregen imatinib gedurende een mediaan van 47 maanden (bereik 24 dagen – 60 maanden). Bij 6 van deze patiënten is de follow-up nu langer dan 4 jaar. Elf patiënten bereikten snel CHR; bij tien was sprake van complete verdwijning van cytogenetische afwijkingen en een verlaging of verdwijning van fusietranscripten zoals gemeten met RT-PCR. De hematologische en cytogenetische responsen bleven gehandhaafd gedurende een mediaan van 49 maanden (bereik 16-60) respectievelijk 47 maanden (bereik 16-59). De algehele overleving is 65 maanden sinds de diagnose (bereik 25-234). Imatinibtoediening aan patiënten zonder de genetische translocatie resulteerde in het algemeen niet in een verbetering.

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrie patiënten met MDS/MPD. In 4 publicaties werden 5 gevallen gerapporteerd van MDS/MPD geassocieerd met herschikkingen van het PDGFR-gen. Deze patiënten waren 3 maanden tot 4 jaar oud en imatinib werd gegeven in een dosering van 50 mg dagelijks of in een dosering van 92,5 tot 340 mg/m² dagelijks. Bij alle patiënten werd een volledige hematologische respons, een cytogenetische respons en/of een klinische respons verkregen.

Klinische onderzoeken bij HES/CEL

Eén open label, multicentra, fase II klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd, waarin imatinib werd onderzocht bij verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. In deze studie werden 14 patiënten met HES/CEL behandeld met 100 mg tot 1000 mg imatinib per dag. Nog eens 162 patiënten met HES/CEL, vermeld in 35 gepubliceerde case reports en case series, kregen imatinib met een dosis van 75 mg tot 800 mg per dag. Cytogenetische afwijkingen werden beoordeeld bij 117 van de totale populatie van 176 patiënten. Bij 61 van deze 117 patiënten werd FIP1L1-PDGFR α fusie kinase vastgesteld. Nog eens vier HES patiënten in andere 3 gepubliceerde rapporten bleken FIP1L1-PDGFR α -positief te zijn. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α fusie kinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (bereik van 1+ tot 44+ maanden geschrapt ten tijde van de rapportage). Zoals vermeld in een recente publicatie bereikten 21 van deze 65 patiënten ook complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (bereik 13-67 maanden). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 25 tot 72 jaar. Bovendien werden verbeteringen in symptomatologie en andere orgaanfunctie afwijkingen gemeld in de case reports door de onderzoekers. Verbeteringen werden gemeld in de volgende orgaanstelsels: hart, zenuwstelsel, huid/onderhuid, ademhalingsstelsel/borstkas/mediastinum, skeletspier/bindweefsel/bloedvat, en maagdarmsstelsel.

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrie patiënten met HES/CEL. In 3 publicaties werden 3 gevallen van HES en CEL in samenhang met herschikkingen van het PDGFR-gen gerapporteerd. De patiënten waren 2 tot 16 jaar oud en imatinib werd gegeven in een dosering van 300 mg/m² dagelijks of in een dosering van 200 tot 400 mg dagelijks. Bij alle patiënten werden een volledige hematologische respons, een volledige cytogenetische respons en/of een volledige moleculaire respons behaald.

Klinische onderzoeken bij DFSP

Eén fase II, open label, multicenter, klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd met 12 patiënten met DFSP die werden behandeld met 800 mg imatinib per dag. De leeftijd van de DFSP patiënten varieerde van 23 tot 75 jaar; DFSP was gemetastaseerd, lokaal recidiverend na initiële resectieve chirurgie en ongeschikt geacht voor verdere resectieve ingreep op het moment van deelname aan het onderzoek. Het primaire bewijs van werkzaamheid was gebaseerd op objectieve responscijfers. 9 van de 12 geïncludeerde patiënten toonden een respons, 1 een complete en 8 een partiële. 3 van de partiële responders werden

vervolgens ziektevrij door middel van chirurgie. De mediane behandelingsduur in onderzoek B2225 was 6,2 maanden, met een maximale duur van 24,3 maanden. Nog eens 6 DFSP patiënten die werden behandeld met imatinib werden in 5 gepubliceerde case reports gemeld, hun leeftijd varieerde van 18 maanden tot 49 jaar. De volwassen patiënten die werden gemeld in de gepubliceerde literatuur waren behandeld met 400 mg (4 gevallen) of 800 mg (1 geval) imatinib per dag. Vijf (5) patiënten vertoonden een respons, 3 compleet en 2 partieel. De mediane behandelingsduur in de gepubliceerde literatuur varieerde tussen 4 weken en meer dan 20 maanden. De translocatie t(17:22)[(q22;q13)], of het genproduct ervan, was aanwezig in bijna alle responders op imatinibbehandeling.

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten met DFSP. In 3 publicaties werden 5 patiënten met DFSP en herschikkingen van het PDGFR-gen gerapporteerd. De leeftijd van deze patiënten varieerde van pasgeboren tot 14 jaar oud en imatinib werd gegeven in een dosering van 50 mg dagelijks of in een dosering van 400 tot 520 mg/m² dagelijks. Bij alle patiënten werden een partiële en/of volledige respons behaald.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek van imatinib

De farmacokinetiek van imatinib is geëvalueerd over een doseringsinterval van 25 tot 1000 mg. Plasma farmacokinetische profielen werden geanalyseerd op dag 1 en op dag 7 of dag 28; op dat moment hadden de plasma concentraties de steady state bereikt.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor imatinib is 98%. Er was een hoge interpatiënt variabiliteit in imatinib plasma AUC waarden na een orale dosis. Wanneer het middel werd gegeven met een vetrijke maaltijd was de absorptie van imatinib minimaal verminderd (11% verlaging van de C_{max} en een verlenging van de t_{max} met 1,5 uur), met een kleine reductie van de AUC (7,4%) vergeleken met omstandigheden van vasten. Het effect van voorafgaande gastrointestinale chirurgie op de geneesmiddelabsorptie is niet bestudeerd.

Distributie

Bij klinische relevante concentraties van imatinib bedroeg de plasma eiwitbinding ongeveer 95%, op basis van *in vitro* experimenten, grotendeels aan albumine en alfa-zure-glycoproteïne, met slechts weinig binding aan lipoproteïne.

Biotransformatie

De belangrijkste metaboliet in de bloedcirculatie bij de mens is het N-gedemethyleerd piperazine derivaat, dat *in vitro* een vergelijkbare potentie laat zien als de moederverbinding. De plasma AUC van deze metaboliet was slechts 16% van de AUC van imatinib. De plasma eiwitbinding van de N-gedemethyleerde metaboliet is vergelijkbaar met die van de moederverbinding.

Imatinib en de N-demethyl metaboliet zijn samen verantwoordelijk voor ongeveer 65% van de circulerende radioactiviteit (AUC_(0-48h)). De overblijvende circulerende radioactiviteit bestaat uit een aantal minder belangrijke metabolieten.

De *in vitro* resultaten tonen aan dat CYP3A4 het belangrijkste humane P450 enzym is dat de biotransformatie van imatinib katalyseert. Van een reeks van potentiële co-medicaties (paracetamol, aciclovir, allopurinol, amfotericine, cytarabine, erytromycine, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilline V) toonden alleen erytromycine (IC₅₀ 50 µM) en fluconazol (IC₅₀ 118 µM) een inhibitie op het metabolisme van imatinib, die een klinische betekenis kan hebben.

Imatinib toonde *in vitro* aan een competitieve inhibitor te zijn voor markersubstraten voor CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4/5. Ki waarden in humane levermicrosomen waren respectievelijk 27, 7,5 en 7,9 µmol/l. Maximale plasmaconcentraties van imatinib in patiënten zijn 2–4 µmol/l, bijgevolg is een inhibitie mogelijk van het CYP2D6- en/of CYP3A4/5-gemedieerd metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Imatinib interfereerde niet met de biotransformatie van 5-fluorouracil, maar het inhibeerde het metabolisme van paclitaxel als gevolg van een competitieve inhibitie van CYP2C8 (Ki = 34,7 µM). Deze

Ki waarde is veel hoger dan de verwachte plasmawaarden van imatinib bij patiënten, bijgevolg is er geen interactie te verwachten bij de gelijktijdige toediening van ofwel 5-fluorouracil of paclitaxel en imatinib.

Eliminatie

Gebaseerd op de recuperatie van de verbinding(en) na een orale dosis van ^{14}C -gemerkt imatinib, werd ongeveer 81% van de dosis binnen 7 dagen teruggevonden in de faeces (68% van de dosis) en de urine (13% van de dosis). Ongewijzigd imatinib was verantwoordelijk voor 25% van de dosis (5% urine, 20% faeces), de rest zijnde metabolieten.

Plasma farmacokinetiek

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers was de $t_{1/2}$ ongeveer 18 uur, wat erop wijst dat eenmaal daagse dosering geschikt is. De verhoging van de gemiddelde AUC met verhoging van de dosis was lineair en dosis-proportioneel binnen het doseringsinterval van 25–1000 mg imatinib na orale toediening. Er was geen verandering in de kinetiek van imatinib na herhaalde dosering, en de accumulatie bedroeg 1,5- tot 2,5-maal bij steady state bij een dosering van eenmaal daags.

Farmacokinetiek bij GIST-patiënten

Bij GIST-patiënten was de steady state blootstelling 1,5-maal hoger dan die waargenomen voor CML patiënten bij dezelfde dosis (400 mg dagelijks). Gebaseerd op een preliminaire populatiefarmacokinetische analyse bij GIST-patiënten, waren er drie variabelen (albumine, WBC en bilirubine) waarvoor een statistisch significant verband werd gevonden met de farmacokinetiek van imatinib. Verlaagde albumine waarden veroorzaakten een verminderde klaring (CL/f); en hogere WBC waarden leidden tot een vermindering van CL/f . Nochtans, deze verbanden zijn niet voldoende uitgesproken om een dosisaanpassing te rechtvaardigen. In deze patiëntenpopulatie zou de aanwezigheid van levermetastasen mogelijk kunnen leiden tot leverinsufficiëntie en gereduceerd metabolisme.

Populatie farmacokinetiek

Gebaseerd op analyse van de populatie farmacokinetiek bij CML patiënten, was er een klein effect van de leeftijd op het distributievolume (12% verhoging bij patiënten >65 jaar). Dit verschil wordt niet als klinisch significant gezien. Het effect van het lichaamsgewicht op de klaring van imatinib is zodanig dat voor een patiënt, die 50 kg weegt, verwacht wordt dat de gemiddelde klaring 8,5 liter per uur bedraagt, terwijl voor een patiënt, die 100 kg weegt, de klaring zal stijgen tot 11,8 liter per uur. Deze verschillen worden niet als voldoende beschouwd om een dosisaanpassing op basis van kg lichaamsgewicht te rechtvaardigen. Er is geen invloed van het geslacht op de kinetiek van imatinib.

Farmacokinetiek bij kinderen

Net als bij volwassen patiënten werd imatinib snel geabsorbeerd na orale toediening bij pediatrie patiënten in fase I- en fase II-studies. Met een dosering bij kinderen van 260 en 340 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ werd een gelijkwaardige blootstelling bereikt als met respectievelijk 400 en 600 mg bij volwassen patiënten. Uit de vergelijking van de $\text{AUC}_{(0-24)}$ op dag 8 en dag 1 bij het doseringsniveau van 340 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{dag}$ bleek een 1,7-voudige geneesmiddelenaccumulatie na herhaalde eenmaal daagse toedieningen.

Op basis van gepoolde populatiefarmacokinetische analyse bij pediatrie patiënten met hematologische aandoeningen (CML, Ph+ ALL of andere hematologische aandoeningen behandeld met imatinib), neemt de klaring van imatinib toe met toenemend lichaamsoppervlak (Body Surface Area (BSA)). Na correctie voor het BSA-effect hadden andere demografische parameters zoals leeftijd, lichaamsgewicht en Body Mass Index geen klinisch significante effecten op de blootstelling aan imatinib. De analyse bevestigde dat blootstelling aan imatinib bij pediatrie patiënten die 260 mg/m^2 eenmaal per dag kregen (niet meer dan 400 mg eenmaal daags) of 340 mg/m^2 eenmaal per dag (niet meer dan 600 mg eenmaal daags) vergelijkbaar was met de blootstelling bij volwassen patiënten die imatinib 400 mg of 600 mg eenmaal per dag kregen.

Aantasting van orgaanfuncties

Imatinib en zijn metabolieten worden niet in significante mate via de nier uitgescheiden. Patiënten met milde en matige nierfunctiestoornissen blijken een hogere plasmablootstelling te hebben dan patiënten met een normale nierfunctie. De toename is ongeveer 1,5- tot 2-voudig, overeenkomend met een 1,5-voudige verhoging van plasma AGP, waaraan imatinib sterk bindt. De klaring van het vrije geneesmiddel imatinib is waarschijnlijk vergelijkbaar bij patiënten met nierfunctiestoornissen en patiënten met een normale

nierfunctie, aangezien de renale uitscheiding slechts een geringe eliminatieroute voor imatinib vertegenwoordigt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hoewel de resultaten van farmacokinetische analyses hebben aangetoond dat er aanzienlijke interindividuele variatie is, nam de gemiddelde blootstelling aan imatinib niet toe bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornissen vergeleken met patiënten met normale leverfunctie (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het preklinisch veiligheidsprofiel van imatinib werd bepaald bij ratten, honden, apen en konijnen.

Toxiciteitsstudies met meervoudige doses toonden lichte tot matige hematologische wijzigingen bij ratten, honden en apen, gepaard gaand met veranderingen in het beenmerg bij ratten en honden.

De lever was een doelorgaan bij ratten en honden. Bij beide species werden milde tot matige stijgingen van de transaminasen en lichte dalingen van cholesterol, triglyceriden, totaal proteïne en albuminespiegels waargenomen. Er werden geen histopathologische wijzigingen gezien in de lever van de rat. Er werd een ernstige levertoxiciteit waargenomen bij honden, die gedurende 2 weken behandeld werden, met verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire necrose, necrose van de galgangen en galganghyperplasie.

Renale toxiciteit werd waargenomen bij apen die behandeld werden gedurende 2 weken, met focale mineralisatie en dilatatie van de renale tubulus en tubulaire nefrose. Bij verschillende van deze dieren werden verhoogde “blood urea nitrogen” (BUN) en creatinine waargenomen. Bij ratten werd hyperplasie van het transitionaal epitheel in de renale papillen en in de urineblaas waargenomen bij doses van meer dan 6 mg/kg in de 13-weeken durende studie, zonder wijzigingen in serum- of urineparameters. Een verhoogd aantal van opportunistische infecties werd waargenomen bij chronische imatinib behandeling.

In een 39-weeken durende apenstudie, werd er geen “NOAEL” (“no observed adverse effect level”) vastgesteld bij de laagste dosis van 15 mg/kg, ongeveer één-derde van de humane maximumdosis van 800 mg gebaseerd op het lichaamsoppervlak. Behandeling van deze dieren resulteerde in een verslechtering van normaal onderdrukte malaria infecties.

Imatinib werd niet als genotoxisch beschouwd wanneer het getest werd in een *in vitro* bacteriële celtest (Ames test), een *in vitro* zoogdierenceltest (muislymfoma) en in een *in vivo* rat micronucleus test. Positief genotoxische effecten werden verkregen met imatinib in een *in vitro* zoogdierceltest (Chinees hamsterovarium) voor clastogeniciteit (chromosoomafwijking) in de aanwezigheid van metabole activatie. Twee intermediaire producten van het productieproces, die ook aanwezig zijn in het eindproduct zijn positief voor mutagenese in de Ames test. Eén van deze intermediaire producten was ook positief in de muislymfoma test.

In een fertiliteitsstudie, waarbij mannelijke ratten gedurende 70 dagen vóór paring gedoseerd werden, was het gewicht van testikels en epididymis en het percentage beweeglijk sperma verminderd bij 60 mg/kg, ongeveer gelijk aan de maximale klinische dosis van 800 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak. Dit werd niet waargenomen bij doses ≤ 20 mg/kg. Een lichte tot matige reductie in de spermatogenese werd ook waargenomen bij de hond bij orale doses >30 mg/kg. Wanneer vrouwelijke ratten werden gedoseerd 14 dagen voor paring en verder tot dag 6 van de dracht, was er geen effect op de paring, noch op het aantal zwangere wijfjes. Bij een dosis van 60 mg/kg, vertoonden vrouwelijke ratten een opmerkelijk post-implantatie foetaal verlies en een gereduceerd aantal levende foetussen. Dit werd niet waargenomen bij doses ≤ 20 mg/kg.

In een orale pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten, werd rode vaginale vloed opgemerkt in de 45 mg/kg/dag groep op ofwel dag 14 of dag 15 van de dracht. Bij dezelfde dosis was zowel het aantal doodgeboren jongen als het aantal dat stierf tussen postpartum dagen 0 en 4 verhoogd. In de F₁ nakomelingen waren bij hetzelfde dosisniveau de gemiddelde lichaamsgewichten gereduceerd vanaf de geboorte tot het moment dat ze gedood werden en het aantal jongen dat het criterium voor preputiale scheiding haalde was licht verlaagd. F₁ fertiliteit was niet beïnvloed, terwijl er een verhoogd aantal resorpties

en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. De “no observed effect level” (“NOEL”) voor zowel de moederdieren als de F₁ generatie was 15 mg/kg/dag (één vierde van de maximum humane dosis van 800 mg).

Imatinib was teratogeen bij ratten indien toegediend tijdens de organogenese in doses ≥ 100 mg/kg, ongeveer gelijk aan de maximum klinische dosis van 800 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak. Teratogene effecten omvatten exencefalie of encefalocele, afwezige/gereduceerde frontale en afwezige pariëtale botten. Deze effecten werden niet waargenomen bij doses ≤ 30 mg/kg.

Er werden geen nieuwe doelorganen geïdentificeerd in de ontwikkelingstoxicologiestudie bij jonge ratten (dag 10 tot 70 postpartum) ten opzichte van de bekende doelorganen bij volwassen ratten. In de toxicologiestudie bij jonge ratten werden effecten op groei, vertraging in vaginale opening en preputiale scheiding waargenomen bij ongeveer 0,3 tot 2 maal de gemiddelde pediatrische blootstelling bij de hoogste aanbevolen dosis van 340 mg/m². Verder werd mortaliteit waargenomen bij jonge ratten (omstreeks de periode van spenen) bij ongeveer 2 maal de gemiddelde pediatrische blootstelling bij de hoogste aanbevolen dosis van 340 mg/m².

In de 2-jaars carcinogeniteitsstudie bij ratten resulteerde de toediening van 15, 30 en 60 mg/kg/dag imatinib in een statistisch significante reductie van de levensduur van mannetjes bij 60 mg/kg/dag en vrouwtjes bij ≥ 30 mg/kg/dag. Histopathologisch onderzoek van dode dieren lieten cardiomyopathie (beide geslachten), chronische progressieve nefropathie (vrouwtjes), en preputiale klierpapillomen zien als belangrijkste oorzaken van dood of redenen voor het doden van de dieren. Doelorganen voor neoplastische veranderingen waren de nieren, urineblaas, urethra, preputiale en clitorale klier, dunne darm, bijschildklieren, bijnieren en non-glandulaire maag.

Papillomen/carcinomen van de preputiale/clitorale klier werden waargenomen vanaf 30 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,5 of 0,3 keer de humane dagelijkse blootstelling vertegenwoordigt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 0,4 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m²/dag. De “no observed effects level” (“NOEL”) was 15 mg/kg/dag.

Nieradenomen/carcinomen, urineblaas en urethra papillomen, adenocarcinomen van de dunne darm, bijschildklieradenomen, benigne en maligne medullaire tumoren van de bijnieren en papillomen/carcinomen van de non-glandulaire maag werden waargenomen bij 60 mg/kg/dag, wat ongeveer 1,7 of 1 keer de humane dagelijkse blootstelling vertegenwoordigt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag en 1,2 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen bij 340 mg/m²/dag. De “no observed effects level” (“NOEL”) was 30 mg/kg/dag.

Het mechanisme en de relevantie van deze bevindingen in de carcinogeniciteitsstudie bij de rat zijn nog niet opgehelderd voor de mens.

Niet-neoplastische lesies die niet waren geïdentificeerd in eerdere preklinische studies, waren het cardiovasculair systeem, pancreas, endocriene organen en tanden. De belangrijkste veranderingen waren cardiale hypertrofie en dilatatie, met tekenen van cardiale insufficiëntie tot gevolg bij sommige dieren.

Het werkzame bestanddeel imatinib vertoont een milieurisico voor sedimentorganismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose (E464)

Titaandioxide (E171)

Talk (E553b)

Macrogol (E1521)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

Blisters: 3 jaar

HDPE-fles: 2 jaar

90 dagen na opening.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium/Aluminium blisters:

Verpakkingsgroottes: 20, 60, 90, 120 of 180 filmomhulde tabletten

HDPE-fles met dop van polypropyleen en droogmiddel van silicagel.

Verpakkingsgrootte: 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amarox Pharma B.V.

Rouboslaan 32

2252 TR Voorschoten

Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118822

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 december 2017

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 9: 5 september 2022