SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten
Elke filmomhulde tablet bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Imatinib Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
Zeer donkergeel tot bruinachtig oranje, rond, biconvex met schuine randen, met aan één zijde de inscriptie "NVR" en aan de andere zijde "SA" met een breukstreep tussen de letters.
Diameter van ongeveer 9,2 mm.

Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten
Zeer donkergeel tot bruinachtig oranje, ovaal, biconvex met schuine randen, met aan één zijde de inscriptie "400" en aan de andere zijde "SL" aan weerszijden van de breukstreep.
Lengte van ongeveer 19,2 mm en breedte van 7,7 mm.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imatinib Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassen en pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoom (Bcr-Abl)-positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML) voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijnsbehandeling wordt overwogen;
- volwassen en pediatrische patiënten met Ph+ CML in de chronische fase na falen van behandeling met interferon-alfa, of in de acceleratiefase of blastencrisis;
- volwassen en pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia-chromosoompositieve acute lymfatische 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 herschikking van het 'platelet-derived growth factor receptor'-gen (PDGFR-gen);
- volwassen patiënten met gevorderd hypereosinofiel syndroom (HES) en/of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met herschikking van FIP1L1-PDGFRα;

Het effect van imatinib op de uitkomst van beenmergtransplantatie is niet vastgesteld.

Imatinib Sandoz is geïndiceerd voor
- de behandeling van volwassen patiënten met Kit (CD 117) positieve niet reseceerbare en/of gemetastaseerde maligne gastrointestinale stromale tumoren (GIST)
- de adjuvante behandeling van volwassen patiënten die een significant risico hebben op recidief na resectie van Kit (CD 117)-positieve GIST. Patiënten met een laag of zeer laag risico op recidief dienen geen adjuvante behandeling te krijgen
- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met recidiverende en/of gemetastaseerde DFSP die niet voor chirurgie in aanmerking komen.

Bij volwassen en pediatrische patiënten is de effectiviteit van imatinib gebaseerd op de totale hematologische en cytogenetische responspercentages en progressievrije overleving bij CML, op hematologische en cytogenetische responspercentage bij Ph+ ALL, MDS/MPD, op hematologische responspercentages bij HES/CEL en op objectieve responspercentages bij volwassen patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST en DFSP en op recidief-vrije overleving bij adjuvante GIST. De ervaring met imatinib bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met herschikkingen van het PDGFR-gen is zeer beperkt (zie rubriek 5.1). Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of verlengde overleving voor deze ziekte aantonen, behalve bij nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie dient te worden ingesteld door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten en maligne sarcomen, wat van toepassing is.

Imatinib Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
Voor doses van 400 mg en hoger (zie doseringsaanbeveling hieronder) is een deelbare 400 mg-tablet beschikbaar.
Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten
Voor andere doses dan 400 mg, 600 mg en 800 mg (zie doseringsaanbeveling hieronder) is een deelbare 100 mg-tablet beschikbaar.

De voorgeschreven dosis moet oraal worden toegediend met een maaltijd en een groot glas water om het risico van gastro-intestinale irritatie te minimaliseren. Doses van 400 mg of 600 mg dienen eenmaal daags te worden toegediend, terwijl een dagdosis van 800 mg moet worden toegediend als 400 mg tweemaal daags, in de ochtend en in de avond.

Voor patiënten die de filmomhulde tabletten niet kunnen doorslikken, kunnen de tabletten worden gedispergeerd in een glas water zonder koolzuur of appelsap. Het vereiste aantal tabletten dient te worden toegevoegd aan de juiste hoeveelheid drank (ongeveer 50 ml voor een 100 mg-tablet en 200 ml voor een 400 mg-tablet) en worden geroerd met een lepel. De suspensie moet onmiddellijk na volledig uiteenvallen van de tablet(ten) worden toegediend.

<u>Dosering voor CML bij volwassen patiënten</u>
De aanbevolen dosering imatinib is 400 mg/dag voor volwassen patiënten in de chronische fase van CML. De chronische fase van CML wordt gedefinieerd als voldaan is aan alle volgende criteria: blasten <15% in bloed en beenmerg, perifere bloedbasofielen <20%, bloedplaatjes >100 x 10^9/l.

De aanbevolen dosering imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten in de acceleratiefase. De acceleratiefase wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van één van de volgende criteria: blasten ≥15% maar <30% in bloed of beenmerg, blasten en promyelocyten samen ≥30% in bloed of beenmerg (mits <30% blasten), perifere bloedbasofielen ≥20%, bloedplaatjes <100 x 10^9/l, onafhankelijk van de

behandeling.

De aanbevolen dosering is imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten in blastencrisis. Een blastencrisis wordt gedefinieerd als ≥ 30% blasten in bloed of beenmerg of een extramedullaire ziekte anders dan hepatosplenomegalie.

Behandelingsduur: In klinische onderzoeken werd de behandeling met imatinib voortgezet tot ziekteprogressie. Het effect van stopzetting van de behandeling na bereiken van een complete cytogenetische respons is niet onderzocht.

Dosisverhogingen van 400 mg naar 600 mg of 800 mg bij patiënten met de ziekte in chronische fase, of van 600 mg tot een maximum van 800 mg (toegediend als 400 mg tweemaal daags) bij patiënten in de acceleratiefase of met een blastencrisis kunnen worden overwogen bij uitblijven van ernstige bijwerkingen en ernstige niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie onder de volgende omstandigheden: ziekteprogressie (op elk moment), uitblijven van een toereikende hematologische respons na ten minste 3 maanden behandeling, uitblijven van een cytogenetische respons na 12 maanden behandeling, of verdwijnen van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord na dosisophoging gezien het potentieel voor een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

<u>Dosering voor CML bij kinderen</u>
De dosering voor kinderen dient te worden vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m^2). De dosis van 340 mg/m^2 per dag wordt aanbevolen voor kinderen in de chronische fase van CML en gevorderde fase van CML (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden). De behandeling kan worden gegeven als een eenmaal daagse dosis of als alternatief kan de dosis worden verdeeld over twee giften – een ’s morgens en een ’s avonds. De dosisaanbeveling is momenteel gebaseerd op een klein aantal pediatrische patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Er is geen ervaring met de behandeling van kinderen jonger dan 2 jaar.

Dosisophogingen van 340 mg/m^2 per dag tot 570 mg/m^2 per dag (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden) kunnen worden overwogen bij kinderen bij uitblijven van ernstige bijwerkingen en ernstige niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie onder de volgende omstandigheden: ziekteprogressie (op elk moment), uitblijven van een toereikende hematologische respons na ten minste 3 maanden behandeling, uitblijven van een cytogenetische respons na 12 maanden behandeling, of verdwijnen van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Patiënten moeten nauwlettend worden gemonitord na dosisophoging gezien het potentieel voor een verhoogde incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

<u>Dosering voor Ph+ ALL bij volwassen patiënten</u>
De aanbevolen dosis imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten met Ph+ ALL. De therapie dient gedurende alle fasen van de zorg te worden toegepast onder toezicht van hematologen die deskundig zijn wat betreft de behandeling van deze ziekte.

Behandelingsschema: Op basis van de bestaande gegevens is aangetoond dat imatinib effectief en veilig is bij toediening van 600 mg/dag in combinatie met chemotherapie in de inductie-, de consolidatie- en onderhoudsfasen van chemotherapie (zie rubriek 5.1) voor volwassen patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL. De duur van de therapie met imatinib kan variëren met het geselecteerde behandelingsprogramma, maar in het algemeen geeft langere blootstelling aan imatinib betere resultaten.

Voor volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL is monotherapie met imatinib 600 mg/dag veilig en effectief, en kan worden gegeven tot er ziekteprogressie optreedt.

<u>Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen</u>
De dosering voor kinderen dient te worden vastgesteld op basis van het lichaamsoppervlak (mg/m^2).

De dosis van 340 mg/m^2 per dag wordt aanbevolen voor kinderen met Ph+ ALL (de totale dosis van 600 mg mag niet worden overschreden).

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

Behandelingsduur: 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 een mediane periode van 47 maanden (24 dagen – 60 maanden).

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

Dosisophoging van 100 mg tot 400 mg kan worden overwogen bij uitblijven van bijwerkingen als beoordelingen een ontoereikende respons op behandeling laten zien.

De behandeling dient te worden voortgezet zo lang als de patiënt er baat bij heeft.

Dosering voor GIST
De aanbevolen dosis van imatinib is 400 mg/dag voor volwassen patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde maligne GIST.

Er bestaan beperkte gegevens over het effect van dosisverhogingen van 400 mg tot 600 mg of 800 mg bij patiënten die progressie van de ziekte vertonen bij de lagere dosis (zie rubriek 5.1).

Behandelingsduur: in klinische onderzoeken bij GIST-patiënten, werd de behandeling met imatinib voortgezet tot progressie van de ziekte. Op het moment van de analyse, was de mediane behandelingsduur 7 maanden (7 dagen tot 13 maanden). Het effect van stopzetten van de behandeling na het bereiken van een respons is niet onderzocht.

De aanbevolen dosis van imatinib is 400 mg/dag voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten volgend op de resectie van GIST. De optimale behandelingsduur is nog niet bepaald. De duur van de behandeling in het klinisch onderzoek voor de onderbouwing van deze indicatie was 36 maanden (zie rubriek 5.1).

Dosering voor DFSP
De aanbevolen dosis van imatinib is 800 mg/dag voor volwassen patiënten met DFSP.

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen
Niet-hematologische bijwerkingen
Als bij gebruik van imatinib een ernstige niet-hematologische bijwerking optreedt, moet de behandeling worden onderbroken tot het voorval is verdwenen. Daarna kan de behandeling afhankelijk van de initiële ernst van het voorval worden hervat.

Als zich verhogingen van bilirubine > 3 x de bovengrens van normaal van de instelling (‘institutional upper limit of normal’, IULN) of van levertransaminasen > 5 x IULN voordoen, moet imatinib worden onderbroken tot de bilirubinespiegels weer zijn gedaald tot < 1,5 x IULN en de transaminasespiegels tot < 2,5 x IULN. De behandeling met imatinib kan dan weer worden voortgezet met een lagere dagdosis. Bij volwassenen moet de dosis 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 mg/m^2/dag.

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

Dosisaanpassing in geval van neutropenie en trombocytopenie:

HES/CEL (aanvangsdosis 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 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de vorige dosis (d.w.z. vóór de ernstige bijwerking).
Chronische fase CML, MDS/MPD en GIST (aanvangsdosis 400 mg) HES/CEL (met een dosis van 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 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de vorige dosis (d.w.z. vóór de ernstige bijwerking). 3. In geval van nieuw optreden van ANC < 1,0 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10^9/l, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een lagere dosis van 300 mg.
Chronische fase CML bij pediatrische patiënten (met een dosis van 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10^9/l	1. Stop imatinib tot ANC ≥ 1,5 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de vorige dosis (d.w.z. vóór de ernstige bijwerking). 3. In geval van opnieuw optreden van ANC < 1,0 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10^9/l, herhaal dan stap 1 en hervat de toediening van imatinib met een verlaagde dosis van 260 mg/m^2.
Acceleratiefase CML en blastencrisis en Ph+ ALL (aanvangsdosis 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 10 x 10^9/l	1. Controleer of de cytopenie gerelateerd is aan leukemie (beenmergaspiratie of -biopsie). 2. Als de cytopenie niet gerelateerd is aan leukemie, verlaag dan de dosis van imatinib tot 400 mg. 3. Als de cytopenie langer aanhoudt dan 2 weken, verlaag de dosis dan verder tot 300 mg. 4. Als de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met leukemie, stop imatinib dan tot ANC ≥ 1 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10^9/l, en hervat de behandeling dan met 300 mg.
Acceleratiefase CML en blastencrisis bij pediatrische patiënten (aanvangsdosis 340 mg/m^2)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 10 x 10^9/l	1. Controleer of de cytopenie gerelateerd is aan leukemie (beenmergaspiratie of -biopsie). 2. Als de cytopenie niet gerelateerd is aan leukemie, verlaag dan de dosis van imatinib tot 260 mg/m^2. 3. Als de cytopenie 2 weken aanhoudt, verlaag de dosis dan verder tot 200 mg/m^2. 4. Als de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en nog steeds niet gerelateerd is aan leukemie, stop imatinib dan tot ANC ≥ 1 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 20 x 10^9/l, en hervat de behandeling dan met 200 mg/m^2.
DFSP (in 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 10^9/l en bloedplaatjes ≥ 75 x 10^9/l. 2. Hervat behandeling met imatinib met 600 mg. 3. In geval op nieuw optreden van ANC < 1,0 x 10^9/l en/of bloedplaatjes < 50 x 10^9/l, herhaal stap 1 en hervat imatinib in een lagere dosis van 400 mg.
ANC = absolute neutrofielentelling [a] doet zich voor na ten minste 1 maand behandeling		

Speciale populaties

Pediatrisch gebruik: er is geen ervaring opgedaan bij kinderen met CML jonger dan 2 jaar en met Ph+ ALL jonger dan 1 jaar (zie rubriek 5.1). Er is zeer beperkte ervaring opgedaan bij kinderen met MDS/MPD, DFSP, GIST en HES/CEL.

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

Leverfunctiestoornis: imatinib wordt voornamelijk via de lever gemetaboliseerd. Aan patiënten met lichte, matige of ernstige leverfunctiestoornis dient de minimale aanbevolen dosis van 400 mg per dag te worden gegeven. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Classificatie van leverfunctiestoornis:

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

ULN = bovengrens van normaal ('upper limit of normal for the institution')
ASAT = aspartaataminotransferase

Nierfunctiestoornis: aan patiënten met een nierfunctiestoornis of die dialyse ondergaan, moet als aanvangsdosis de minimale aanbevolen dosis van 400 mg per dag worden gegeven. Bij deze patiënten wordt voorzichtigheid echter aanbevolen. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen. Indien de dosis wordt verdragen, kan deze worden verhoogd bij uitblijven van werkzaamheid (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen: de farmacokinetiek van imatinib is niet specifiek onderzocht bij ouderen. Er zijn geen significante leeftijd gerelateerde farmacokinetische verschillen waargenomen bij volwassen patiënten in klinische onderzoeken waarin meer dan 20% van de patiënten 65 jaar en ouder was. Bij ouderen zijn geen specifieke dosisaanbevelingen noodzakelijk.

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

Wanneer imatinib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, is er een kans op geneesmiddelinteracties. Voorzichtigheid is geboden wanneer imatinib wordt ingenomen met proteaseremmers, azolantischimmelmiddelen, bepaalde macroliden (zie rubriek 4.5), CYP3A4-substraten met een smalle therapeutische breedte (bv. cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, kinidine) of warfarine en andere coumarinederivaten (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 sint-janskruid), kan de blootstelling aan imatinib significant verlagen, wat mogelijk het risico van therapeutisch falen verhoogd. Gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4-inductoren en imatinib dient dan ook te worden vermeden (zie rubriek 4.5)

Hypothyreoïdie
Bij patiënten die een thyreoïdectomie hadden ondergaan en werden behandeld met levothyroxinesuppletie, zijn klinische gevallen van hypothyreoïdie gemeld tijdens behandeling met imatinib (zie rubriek 4.5). Bij deze patiënten moeten de spiegels van thyroïdstimulerend hormoon (TSH) nauwlettend worden gemonitord.

Hepatotoxiciteit
Het metabolisme van imatinib vindt voornamelijk plaats in de lever en slechts 13% van de excretie verloopt via de nieren. Bij patiënten met een leverfunctiestoornis (licht, matig of ernstig) moeten de celtellingen in perifeer bloed en de leverenzymen nauwlettend worden gemonitord (zie rubriek 4.2, 4.8 en 5.2). Er moet worden opgemerkt dat patiënten met GIST levermetastasen kunnen hebben die tot een leverfunctiestoornis zouden kunnen leiden.

Gevallen van leverletsel, zoals leverfalen en levernecrose, zijn met imatinib waargenomen. Wanneer imatinib wordt gecombineerd met hooggedoseerde chemotherapie, is er een toename van ernstige

leverreacties waargenomen. De leverfunctie moet nauwlettend worden gemonitord onder omstandigheden waarin imatinib wordt gecombineerd met chemotherapie waarvan ook bekend is dat deze gepaard gaan met leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.5 en 4.8).

Vochtretentie
Bij ongeveer 2,5% van de nieuw gediagnosticeerde CML-patiënten die imatinib innamen, zijn gevallen van ernstige vochtretentie (pleuraeffusie, oedeem, longoedeem, ascites, oppervlakkig oedeem) gemeld. Het wordt daarom sterk aanbevolen patiënten regelmatig te wegen. Een onverwachte snelle gewichtstoename moet zorgvuldig worden onderzocht en zo nodig moet adequate ondersteunende zorg worden verleend en moeten therapeutische maatregelen worden genomen. In klinische onderzoeken werd een verhoogde incidentie van deze voorvallen waargenomen bij ouderen en bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekte. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij patiënten met een hartfunctiestoornis.

Patiënten met een hartziekte
Patiënten met een hartziekte, risicofactoren voor hartfalen of een voorgeschiedenis van nierfalen moeten nauwlettend worden gemonitord en elke patiënt met tekenen of symptomen die overeenkomen met hart- of nierfalen, moet worden beoordeeld en behandeld.

Bij patiënten met hypereosinofiel syndroom (HES) met occulte infiltratie van HES-cellen in het myocardium, gingen geïsoleerde gevallen van cardiogene shock/linkerventrikeldisfunctie gepaard met HES-celdegranulatie bij instelling van de behandeling met imatinib. Gemeld werd dat de aandoening reversibel was met de toediening van systemische steroïden, circulatoire ondersteunende maatregelen en tijdelijk staken van imatinib. Aangezien cardiale bijwerkingen soms met imatinib zijn gemeld, dient in de HES/CEL-populatie vóór aanvang van de behandeling een zorgvuldige beoordeling van de baten/risico's van de behandeling met imatinib te worden overwogen.

Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten met herschikkingen van het PDGFR-gen kunnen gepaard gaan met hoge aantallen eosinofielen. Voordat imatinib wordt toegediend, moeten onderzoek door een cardioloog, het maken van een echocardiogram en bepaling van serumtroponine daarom worden overwogen bij patiënten met HES/CEL en bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met hoge aantallen eosinofielen. Als voor een van beide afwijkingen worden geconstateerd, dienen follow-up door een cardioloog en profylactisch gebruik van systemische steroïden (1-2 mg/kg) gedurende één tot twee weken gelijktijdig met imatinib te worden overwogen bij aanvang van de behandeling.

Gastro-intestinale hemorragie
In het onderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST werden zowel gastro-intestinale als intratumorale hemorragieën gemeld (zie rubriek 4.8). Gebaseerd op de beschikbare gegevens zijn geen predisponerende factoren (bv. tumorgrootte, tumorlocatie, stollingsstoornissen) geïdentificeerd waardoor patiënten met GIST een hoger risico voor een van beide typen hemorragie zouden hebben. Aangezien toegenomen vascularisatie en neiging tot bloedingen deel uitmaken van de aard en het klinische beloop van GIST, dienen de standaardpraktijken en -procedures voor de monitoring en de behandeling van hemorragieën bij alle patiënten te worden aangehouden.

Daarnaast is 'gastric antral vascular ectasia' (GAVE of watermeloenmaag) een zeldzame oorzaak van gastro-intestinale hemorragie gemeld tijdens de postmarketingervaring bij patiënten met CML, ALL en andere aandoeningen (zie rubriek 4.8). Indien nodig kan stopzetting van de behandeling met Imatinib Sandoz worden overwogen.

Tumorlysissyndroom
Vanwege het mogelijk optreden van tumorlysissyndroom (TLS) worden correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurspiegels aanbevolen vóór instelling van een behandeling met 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 Sandoz, 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 Sandoz 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).

Fototoxiciteit
Blootstelling aan direct zonlicht moet vermeden of tot een minimum beperkt worden, vanwege het risico op fototoxiciteit geassocieerd met een behandeling met imatinib. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om maatregelen te nemen zoals beschermende kleding en zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF).

Trombotische microangiopathie
Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers (TKI's) zijn geassocieerd met trombotische microangiopathie (TMA), waaronder individuele meldingen van gevallen voor Imatinib Sandoz (zie rubriek 4.8). In geval van laboratoriumuitslagen of klinische bevindingen die geassocieerd worden met TMA bij een patiënt die behandeld wordt met Imatinib Sandoz, dient de behandeling met Imatinib Sandoz te worden gestaakt en moet er een grondige beoordeling op TLA 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 Sandoz niet opnieuw te worden gestart.

Laboratoriumtests
Tijdens de behandeling met imatinib moet regelmatig een volledig bloedbeeld worden bepaald. Behandeling van CML-patiënten met imatinib is in verband gebracht met neutropenie of trombocytopenie. Het optreden van deze cytopenieën is echter 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 blastencrisis dan bij patiënten in de chronische fase van CML. De behandeling met imatinib kan worden onderbroken of de dosis kan worden verlaagd, zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis lijkt de plasmablootstelling aan imatinib hoger te zijn dan bij patiënten met een normale nierfunctie, waarschijnlijk als gevolg van een verhoogde plasmaspiegel van alfa-zure-glycoproteïne (AGP), een imatinib-bindend eiwit, bij deze patiënten. Aan patiënten met een nierfunctiestoornis dient de minimale aanvangsdosis te worden gegeven. Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosis kan worden verlaagd als 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. De nierfunctie moet daarom worden gecontroleerd vóór de start van imatinib-therapie en moet nauwgezet worden opgevolgd tijdens de behandeling, waarbij met name moet worden gelet op de patiënten met risicofactoren voor nierfunctiestoornis. Als een nierfunctiestoornis wordt waargenomen, moet een geschikt behandelplan worden ingesteld in overeenstemming met de standaard behandelingsrichtlijnen.

Pediatrische patiënten
Er zijn gevallen van groeiachterstand gemeld bij kinderen en pre-adolescenten die imatinib kregen. In

een observationele studie in de pediatrische CML-populatie, werd een statistisch significante daling (maar van onbepaalde klinische relevantie) van de mediane score voor de standaarddeviatie van de lengte gemeld na 12 en 24 maanden behandeling in twee kleine subgroepen, onafhankelijk van puberteitsstatus of geslacht. Soortgelijke resultaten werden waargenomen in een observationele studie in de pediatrische ALL-populatie. Daarom wordt zorgvuldige monitoring aanbevolen van de groei van kinderen die met imatinib worden behandeld (zie rubriek 4.8).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen **verhogen**:
Stoffen die de activiteit van het cytochroom-P450-iso-enzym CYP3A4 remmen (bv. proteaseremmers als indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolantischimmelmiddelen met inbegrip van ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol; bepaalde macroliden als erytromycine, claritromycine en telitromycine), zouden het metabolisme kunnen verlagen en de imatinibconcentraties verhogen. Er was sprake van een significante verhoging van de blootstelling aan imatinib bij gezonde proefpersonen (de gemiddelde C_{max} en AUC van imatinib stegen met respectievelijk 26% en 40%) wanneer het geneesmiddel gelijktijdig werd toegediend met een enkelvoudige dosis ketoconazol (een CYP3A4-remmer). Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van imatinib en remmers van de CYP3A4-familie.

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties 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, resulterend in een mogelijke verhoging van het risico van falen van de therapie. Een voorbehandeling met meerdere doses rifampicine 600 mg per dag, gevolgd door een enkelvoudige dosis van 400 mg imatinib, resulteerde in een afname van de C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ van ten minste 54% en 74% van de respectieve waarden zonder rifampicinebehandeling. Soortgelijke resultaten werden waargenomen bij patiënten met maligne gliomen die werden behandeld met imatinib terwijl ze enzyminducerende anti-epileptica als carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne gebruikten. De plasma-AUC van imatinib verminderde met 73% vergeleken met patiënten die geen enzyminducerende anti-epileptica gebruikten. Gelijktijdig gebruik van rifampicine of andere krachtige CYP3A4-inductoren en imatinib moet worden vermeden.

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentratie door imatinib kan worden gewijzigd:
Imatinib verhoogt de gemiddelde C_{max} en AUC van simvastatine (CYP3A4-substraat) respectievelijk met een factor 2 en 3,5, wat wijst op remming van CYP3A4 door imatinib. Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd bij gelijktijdige toediening van imatinib en CYP3A4-substraten met een nauwe therapeutische breedte (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. triazolbenzodiazepinen, dihydropyridine-calciumantagonisten, bepaalde HMG-CoA-reductase-remmers, te weten statinen).

Vanwege bekende verhoogde risico's van bloeding in combinatie met het gebruik van imatinib (bv. hemorragie) zouden patiënten bij wie antistolling nodig is, moeten worden behandeld met laag-moleculair-gewicht heparine of standaard heparine in plaats van coumarinederivaten als warfarine.

In vitro remt imatinib de activiteit van het cytochroom P450-iso-enzym CYP2D6 in concentraties vergelijkbaar met de concentraties die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden. Imatinib 400 mg tweemaal daags had een remmend effect op de CYP2D6-gemedieerde omzetting van metoprolol, waarbij de C_{max} en AUC van metoprolol toenamen met ongeveer 23% (90%-BI [1,16-1,30]). Dosisaanpassingen lijken niet nodig te zijn wanneer imatinib tegelijk wordt toegediend met CYP2D6-substraten. Voorzichtigheid wordt echter geadviseerd voor CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische breedte als metoprolol. Bij patiënten die met metoprolol worden behandeld, dient klinische monitoring te worden overwogen.

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

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

Bij patiënten die een thyreoïdectomie hebben ondergaan en die levothyroxine krijgen, kan de plasmablootstelling aan levothyroxine verlaagd zijn wanneer imatinib gelijktijdig wordt gegeven (zie rubriek 4.4). Daarom wordt voorzichtigheid geadviseerd. Het mechanisme van de waargenomen interactie is thans echter niet bekend.

Bij Ph+ ALL-patiënten is er klinische ervaring opgedaan met gelijktijdige toediening van imatinib en chemotherapie (zie rubriek 5.1), maar geneesmiddelinteracties tussen imatinib en chemotherapie zijn niet goed getypeerd. Bijwerkingen van imatinib, d.w.z. hepatotoxiciteit, myelosuppressie of andere, kunnen toenemen en er zijn meldingen dat gelijktijdig gebruik met L-asparaginase gepaard zou kunnen gaan met verhoogde hepatotoxiciteit (zie rubriek 4.8). Daarom zijn bijzondere voorzorgen vereist bij het gebruik van imatinib in combinatie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
Vruchtbare vrouwen moet worden aangeraden tijdens de behandeling effectieve contraceptie te gebruiken en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met imatinib.

Zwangerschap
Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van imatinib bij zwangere vrouwen. Er zijn postmarketingmeldingen van spontane abortussen en congenitale afwijkingen bij zuigelingen van vrouwen die imatinib genomen hadden. Uit dieronderzoek is echter reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3) en 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 wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd 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 werkzame metaboliet kan worden uitgescheiden 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, wat duidt op een sterkere uitscheiding van de metaboliet in de melk. Gezien de gecombineerde concentratie van imatinib en zijn metaboliet en de maximale dagelijkse melkinname door zuigelingen, zou de totale blootstelling laag zijn (~10% van een therapeutische dosis). Aangezien de effecten van laaggedoseerde blootstelling aan imatinib van een zuigeling echter onbekend zijn, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met imatinib.

Vruchtbaarheid
In niet-klinische onderzoeken werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet beïnvloed, hoewel er effecten op voortplantingsparameters werden waargenomen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van imatinib op de vruchtbaarheid en gametogenese bij patiënten die imatinib krijgen. Patiënten die zich tijdens behandeling met imatinib zorgen maken over hun vruchtbaarheid, moeten hun arts raadplegen.

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

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat zich bij hen tijdens de behandeling met imatinib ongewenste

effecten kunnen voordoen zoals duizeligheid, wazig zien of slaperigheid. Daarom moet voorzichtigheid worden geadviseerd bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Patiënten met gevorderde stadia van maligniteiten kunnen talrijke complicerende medische aandoeningen hebben waardoor het lastig wordt de oorzaak van de bijwerking te achterhalen als gevolg van de uiteenlopende symptomen die samenhangen met de onderliggende ziekte, de progressie ervan en de gelijktijdige toediening van talrijke geneesmiddelen.

In klinische onderzoeken naar CML werd het gebruik van het geneesmiddel vanwege aan het geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen gestaakt bij 2,4% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten, bij 4% van de patiënten in de late chronische fase na falen van interferontherapie, bij 4% van de patiënten in de acceleratiefase na falen van interferontherapie en bij 5% van de patiënten in de blastencrisis na falen van interferontherapie. Bij GIST werd bij 4% van de patiënten het gebruik van het onderzoeksgeneesmiddel stopgezet vanwege aan geneesmiddelen gerelateerde bijwerkingen.

De bijwerkingen waren bij alle indicaties vergelijkbaar, met twee uitzonderingen. Bij CML-patiënten werd meer myelosuppressie waargenomen dan bij GIST, wat waarschijnlijk te wijten is aan de onderliggende ziekte. In het onderzoek met patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST deden zich bij 7 (5%) patiënten CTC graad 3/4 gastro-intestinale bloedingen (3 patiënten), intratumorale bloedingen (3 patiënten) of beide (1 patiënt) voor. Gastro-intestinale tumorlocaties kunnen de bron zijn geweest van de gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4). Gastro-intestinale bloedingen en tumorbloedingen kunnen ernstig zijn en soms fataal. De meest gerapporteerde (≥ 10%) aan geneesmiddelen gerelateerde bijwerkingen in beide gevallen waren lichte misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, moeheid, myalgie, spierkrampen en huiduitslag. Oppervlakkige oedemen werden in alle onderzoeken vaak waargenomen en werden hoofdzakelijk beschreven als periorbitaal oedeem of oedeem van de onderste ledematen. Deze oedemen waren echter zelden ernstig en kunnen worden behandeld met diuretica of andere ondersteunende maatregelen of door de dosis van imatinib te verlagen.

Wanneer imatinib bij Ph+ ALL-patiënten werd gecombineerd met hooggedoseerde chemotherapie, werd voorbijgaande levertoxiciteit in de vorm van transaminaseverhoging en hyperbilirubinemie waargenomen. Rekening houdend met de beperkte veiligheidsdatabase komen de tot nu toe bij kinderen gemelde bijwerkingen overeen met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met Ph+ ALL. De veiligheidsdatabase voor kinderen met Ph+ ALL is zeer beperkt; toch zijn er geen nieuwe veiligheidsproblemen vastgesteld.

Verschillende bijwerkingen zoals pleuraeffusie, ascites, longoedeem en een snelle gewichtstoename, met of zonder oppervlakkig oedeem, kunnen gezamenlijk worden omschreven als ‘vochtretentie’. Deze bijwerkingen kunnen gewoonlijk worden verholpen door een tijdelijke onderbreking van het gebruik van imatinib en met diuretica en andere passende ondersteunende maatregelen. Sommige van deze bijwerkingen kunnen echter ernstig of levensbedreigend zijn en verscheidene patiënten met een complexe klinische voorgeschiedenis van pleuraeffusie, congestief hartfalen en nierfalen, overleden tijdens een blastencrisis. Er waren geen speciale veiligheidsbevindingen in klinische onderzoeken bij kinderen.

Bijwerkingen
Bijwerkingen die vaker gemeld zijn dan een enkel geïsoleerd geval, worden hieronder vermeld volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, beginnend met de meest voorkomende.

De bijwerkingen en hun frequenties worden vermeld in tabel 1.

Tabel 1 Getabelleerde samenvatting van bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitis, pneumonie[1], sinusitis, cellulitis, bovensteluchtweginfectie, influenza, urineweginfectie, gastro-enteritis, sepsis
Zelden:	Schimmelinfectie
Niet bekend:	Hepatitis B-reactivering*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zelden:	Tumorlysissyndroom
Niet bekend:	Tumorbloeding/tumornecrose*
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Anafylactische shock*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
Vaak:	Pancytopenie, febriele neutropenie
Soms:	Trombocytopenie, lymfopenie, beenmergdepressie, eosinofilie, lymfadenopathie
Zelden:	Hemolytische anemie, trombotische microangiopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Anorexie
Soms:	Hypokaliëmie, toegenomen eetlust, hypofosfatemie, verminderde eetlust, dehydratie, jicht, hyperurikemie, hypercalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie
Zelden:	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	
Vaak:	Slapeloosheid
Soms:	Depressie, verminderd libido, angstgevoelens
Zelden:	Toestand van verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn[2]
Vaak:	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie
Soms:	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornissen, ischias, rustelozebenensyndroom, tremor, hersenbloeding
Zelden:	Verhoogde intracraniale druk, convulsies, optische neuritis
Niet bekend:	Cerebraal oedeem*
Oogaandoeningen	
Vaak:	Ooglidoedeem, verhoogde tranenvloed, conjunctivale bloeding, conjunctivitis, droge ogen, wazig zien
Soms:	Oogirritatie, oogpijn, orbitaal oedeem, sclerabloeding, retinabloeding, blefaritis, macula-oedeem
Zelden:	Cataract, glaucoom, papiloedeem
Niet bekend:	Glasvochtbloeding*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoeningen	
Soms:	Palpitaties, tachycardie, congestief hartfalen[3], longoedeem
Zelden:	Aritmieën, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardeffusie
Niet bekend:	Pericarditis*, harttamponnade*
Bloedvataandoeningen[4]	
Vaak:	Blozen, hemorragie
Soms:	Hypertensie, hematoom, subduraal hematoom, perifeer koudegevoel, hypotensie, fenomeen van Raynaud
Niet bekend:	Trombose/embolie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspneu, epistaxis, hoesten
Soms:	Pleuraeffusie[5], faryngolaryngeale pijn, faryngitis
Zelden:	Pleurapijn, longfibrose, pulmonale hypertensie, longbloeding

Niet bekend:	Acuut respiratoir falen[11]*, interstitiële longziekte*
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn[6]
Vaak:	Flatulentie, opgezette buik, gastro-oesofageale reflux, obstipatie, droge mond, gastritis
Soms:	Stomatitis, mondzweren, gastro-intestinale bloeding[7], ructus, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, hematemesis, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
Zelden:	Colitis, ileus, inflammatoire darmziekte
Niet bekend:	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, 'gastric antral vascular ectasia' (GAVE)*
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen
Soms:	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht
Zelden:	Leverfalen[8], levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczeem/huiduitslag
Vaak:	Pruritus, gezichtsoedeem, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, fotosensitiviteitsreactie
Soms:	Pustulaire huiduitslag, contusie, toegenomen zweten, urticaria, ecchymose, verhoogde neiging tot bloeduitstorting, hypotrichose, hypopigmentatie van de huid, exfoliatieve dermatitis, onychoclasis, folliculitis, petechiën, psoriasis, purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties, panniculitis (met inbegrip van erythema nodosum)
Zelden:	Acute febriele neutrofiele dermatosis (syndroom van Sweet), verkleuring van de nagels, angio-oedeem, vesiculaire huiduitslag, erythema multiforme, leukocytoclastische vasculitis, syndroom van Stevens-Johnson, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), pemphigus*
Niet bekend:	Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom*, lichenoïde keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, geneesmiddelgerelateerde huiduitslag met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Spierspasmen en -krampen, musculoskeletale pijn met inbegrip van myalgie[9], artralgie, botpijn[10]
Vaak:	Gewrichtszwelling
Soms:	Stijfheid van gewrichten en spieren, osteonecrose*
Zelden:	Spierzwakte, artritis, rabdomyolyse/myopathie
Niet bekend:	Groeiachterstand bij kinderen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde mictiefrequentie
Niet bekend:	Chronisch nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Gynaecomastie, erectiele disfunctie, menorragie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, borstvergroting, scrotumoedeem
Zelden:	Hemorragisch corpus luteum/hemorragische ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vochtretentie en oedeem, moeheid
Vaak:	Zwakte, koorts, extreem gegeneraliseerd oedeem, koude rillingen, koortsrillingen
Soms:	Pijn op de borst, malaise
Onderzoeken	
Zeer vaak:	Gewichtstoename
Vaak:	Gewichtsafname
Soms:	Verhoogd creatinine in bloed, verhoogd creatinefosfokinase, verhoogd lactaatdehydrogenase in bloed, verhoogde alkalische fosfatase in bloed
Zelden:	Verhoogde amylase in bloed

* Dit type reacties zijn voornamelijk meldingen uit de postmarketingervaring met imatinib. Deze omvatten zowel spontane meldingen als ernstige ongewenste voorvallen uit lopende onderzoeken, de 'expanded acces' programma's

(met uitgebreide toegang), klinische farmacologische onderzoeken en verkennende onderzoeken voor niet-geregistreerde indicaties. Omdat deze bijwerkingen zijn gemeld in een populatie van onduidelijke omvang, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te geven van hun frequentie of een oorzakelijk verband met blootstelling aan imatinib 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 patiënten met GIST.
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 Pleuraeffusie 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 gastro-intestinale bloedingen werden het meest waargenomen bij patiënten met GIST.
8 Er is een aantal fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose gemeld.
9 Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
10 Musculoskeletale pijn en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij patiënten met GIST.
11 Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.

Abnormale laboratoriumtests

Hematologie

Bij CML werden cytopenie, met name neutropenie en trombocytopenie, consequent waargenomen in alle onderzoeken, met de suggestie van een hogere frequentie bij hoge doses ≥ 750 mg (fase I-onderzoek). Het optreden van cytopenie was echter ook duidelijk afhankelijk van het stadium van de ziekte, waarbij de frequentie van graad 3 of 4 neutropenie (ANC < 1,0 x 10^9/l) en trombocytopenie (bloedbloedplaatjes < 50 x 10^9/l) 4 tot 6 keer hoger was in de blastencrisis en acceleratiefase (59-64% en 44-63% voor respectievelijk neutropenie en trombocytopenie) in vergelijking met nieuw gediagnosticeerde patiënten in de chronische fase van CML (16,7% neutropenie en 8,9% trombocytopenie). Bij nieuw gediagnosticeerde chronische fase van CML werden graad 4 neutropenie (ANC < 0,5 x 10^9/l) en trombocytopenie (bloedbloedplaatjes < 10 x 10^9/l) waargenomen bij respectievelijk 3,6% en < 1% van de patiënten. De mediane duur van de neutropene en trombocytopene episoden varieerde meestal respectievelijk van 2 tot 3 weken en van 3 tot 4 weken. Deze verschijnselen kunnen meestal worden behandeld door een dosisverlaging of een onderbreking van de behandeling met imatinib. In zeldzame gevallen kunnen ze echter leiden tot definitief staken van de behandeling. De meest gemelde toxiciteiten bij pediatrische patiënten 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 behandeling.

In het onderzoek bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST werd graad 3 en 4 anemie gemeld bij respectievelijk 5,4% en 0,7% van de patiënten, en bij ten minste enkele van deze patiënten zou dit gerelateerd kunnen zijn aan gastro-intestinale of intratumorale bloedingen. Graad 3 en 4 neutropenie werd waargenomen bij respectievelijk 7,5% en 2,7% van de patiënten en graad 3 trombocytopenie bij 0,7% van de patiënten. Geen enkele patiënt ontwikkelde graad 4 trombocytopenie. De afnamen in de aantallen witte bloedcellen (WBC) en neutrofielen traden voornamelijk op tijdens de eerste zes weken van de behandeling, waarna de waarden betrekkelijk stabiel bleven.

Biochemie

Sterke stijging van transaminasen (< 5%) of bilirubine (< 1%) werd waargenomen bij CML-patiënten en werd meestal verholpen door dosisverlaging of onderbreking van de behandeling (de mediane duur van deze episoden was ongeveer één week). De behandeling werd definitief gestaakt vanwege afwijkende leverfunctiewaarden bij minder dan 1% van de CML-patiënten. Bij patiënten met GIST (onderzoek B2222) werden 6,8% graad 3 of 4 verhogingen van ALAT (alanineaminotransferase) en 4,8% graad 3 of 4 verhogingen van ASAT (aspartaataminotransferase) waargenomen. De bilirubinestijging was minder dan 3%.

Er zijn gevallen gemeld van cytolytische en cholestatische hepatitis en leverfalen; in sommige van deze gevallen was de uitkomst fataal, waaronder één patiënt met hooggedoseerde paracetamol.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De ervaring met doses hoger dan de aanbevolen therapeutische dosis is beperkt. Geïsoleerde gevallen van overdosering van imatinib 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 dosisinterval zijn als volgt:

Volwassen patiënten
1200 tot 1600 mg (duur variërend van 1 tot 10 dagen): misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, erytheem, oedeem, zwelling, moeheid, spierspasmen, trombocytopenie, pancytopenie, buikpijn, hoofdpijn, verminderde eetlust.
1800 tot 3200 mg (tot wel 3200 mg per dag gedurende 6 dagen): zwakte, myalgie, verhoogd creatinefosfokinase, verhoogd bilirubine, gastro-intestinale pijn.
6400 mg (enkelvoudige dosis): één geval gemeld in de literatuur van één patiënt met misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, zwelling in het gezicht, verlaagde aantallen neutrofielen en verhoogde transaminasen.
8 tot 10 g (enkelvoudige dosis): braken en gastro-intestinale pijn zijn gemeld.

Pediatrische patiënten
Bij één jongen van 3 jaar die was blootgesteld aan een enkelvoudige dosis van 400 mg, was sprake van braken, diarree en anorexie, en een andere jongen van 3 jaar die was blootgesteld aan een enkelvoudige 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 passende ondersteunende behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, BCR-ABL-tyrosinekinase inhibitoren, ATC-code: L01EA01

Werkingsmechanisme
Imatinib is een laagmoleculaire proteïnetyrosinekinaseremmer die de activiteit van het Bcr-Abl tyrosinekinase (TK) sterk remt, evenals van diverse receptor-TK's: Kit, de receptor voor stamcelfactor (SCF) gecodeerd door het c-Kit proto-oncogen, de discoïdine-domeinreceptoren (DDR1 en DDR2), de koloniestimulerendefactor-receptor (CSF-1R) en de 'platelet-derived growth factor'-receptoren alfa en bèta (PDGFR-alfa en PDGFR-bèta). Imatinib kan ook cellulaire processen remmen die gemedieerd worden door activering van deze receptorkinasen.

Farmacodynamische effecten
Imatinib is een proteïnetyrosinekinaseremmer die het Bcr-Abl tyrosinekinase sterk remt zowel *in vitro,*

op cellulair niveau als *in vivo*. De verbinding remt selectief de proliferatie en induceert apoptose zowel bij Bcr-Abl-positieve cellijnen als bij 'verse' leukemische cellen van patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve CML en met acute lymfatische leukemie (ALL).

In vivo vertoont de verbinding als enkelvoudige stof antitumoractiviteit in dierenmodellen met Bcr-Abl-positieve tumorcellen.

Imatinib is ook een krachtige remmer van de receptortyrosinekinasen voor 'platelet-derived growth factor' (PDGF), PDGF-R, en stamcelfactor (SCF), c-Kit en het remt PDGF- en SCG-gemedieerde cellulaire processen. *In vitro* inhibeert imatinib de proliferatie en induceert het apoptose in gastro-intestinale stromale tumor (GIST) cellen, die een activerende *kit* mutatie tot uitdrukking brengen. Constitutieve activering van de PDGF-receptor of de Abl-proteïnetyrosinekinasen als gevolg van fusie met diverse partnereiwitten of constitutieve aanmaak van PDGF zijn betrokken bij de pathogenese van MDS/MPD, HES/CEL en DFSP. Imatinib remt de signalering en proliferatie van cellen aangestuurd door ontregelde PDGFR- en Abl-kinaseactiviteit.

Klinische onderzoeken bij chronische myeloïde leukemie
De effectiviteit van imatinib is gebaseerd op algehele hematologische en cytogenetische responspercentages en progressievrije overleving. Met uitzondering voor nieuw gediagnosticeerde chronische fase CML zijn er geen gecontroleerde klinische onderzoeken die een klinisch voordeel aantonen, zoals verbetering van ziektegerelateerde symptomen of een langere overleving.

Er zijn driegrootschalige, internationale, open-label, niet-gecontroleerde fase II-onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met Philadelphia-chromosoompositieve (Ph+) CML in de gevorderde, blastaire of acceleratiefase van de ziekte, andere Ph+ leukemieën of met CML in de chronische fase maar waarbij voorafgaande therapie met interferon-alfa (IFN) faalde. Eén uitgebreide, open-label, multicentrische, internationale gerandomiseerde fase-III-studie werd uitgevoerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML.Daarnaast zijn er kinderen behandeld in twee fase I-onderzoeken en één fase II-onderzoek.

In alle klinische onderzoeken was 38-40% van de patiënten ≥ 60 jaar en 10-12% van de patiënten ≥ 70 jaar.

Chronische fase, nieuw gediagnosticeerd: deze fase-III-studie bij volwassen patiënten vergeleek de behandeling met het mono-agens imatinib met een combinatie van interferon-alfa (IFN) en cytarabine (Ara-C). Patiënten die gebrek aan respons vertoonden (gebrek aan complete hematologische respons (CHR) op 6 maanden, toegenomen WBC, geen belangrijke cytogenetische respons (MCyR) op 24 maanden), verlies van respons (verlies van CHR of MCyR) of ernstige intolerantie voor de behandeling, mochten overstappen naar de alternatieve behandelingsgroep. In de imatinib-groep werden de patiënten behandeld met 400 mg per dag. In de IFN-groep werden de patiënten behandeld met een doeldosis van 5 MIU/m^2/dag subcutaan IFN in combinatie met subcutaan Ara-C 20 mg/m^2/dag gedurende 10 dagen/maand.

In totaal werden er 1.106 patiënten gerandomiseerd, 553 naar elke groep. De baselinekarakteristieken waren goed in evenwicht tussen beide groepen. De mediane leeftijd was 51 jaar (bereik 18-70 jaar), met 21,9% van de patiënten ≥ 60 jaar. Er waren 59% mannen en 41% vrouwen; 89,9% kaukasische en 4,7% zwarte patiënten. Zeven jaar nadat de laatste patiënt in de studie was opgenomen, bedroeg de mediane duur van de eerstelijnsbehandeling 82 en 8 maanden in respectievelijk de imatinib- en IFN-groep. De mediane duur van de tweedelijnsbehandeling met imatinib was 64 maanden. In het algemeen was de gemiddelde geleverde dagdosering bij patiënten die eerstelijns imatinib kregen 406 ± 76 mg. Het primaire werkzaamheidseindpunt van de studie is progressievrije overleving. Progressie werd gedefinieerd als een van de volgende voorvallen: progressie tot acceleratiefase of blastencrisis, overlijden, verlies van CHR of MCyR, of bij patiënten die geen CHR bereikten een toename in WBC ondanks gepaste therapeutische behandeling. Belangrijke cytogenetische respons, hematologische respons, moleculaire respons (evaluatie van minimale residuele ziekte), tijd tot acceleratiefase of

blastencrisis en overleving zijn de belangrijkste secundaire eindpunten. De responsgegevens zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2 Respons bij nieuw gediagnosticeerde CML studie (84-maand gegevens)

(Beste respons waarden)	**Imatinib** n=553	**IFN+Ara-C** n=553
Hematologische respons		
CHR percentage n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% BI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Cytogenetische respons		
Belangrijke response n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% BI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Complete CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Partiële CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Moleculaire respons**		
Belangrijke respons op 12 maanden (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Belangrijke respons op 24 maanden (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Belangrijke respons op 84 maanden (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* p<0.001, Fischer's exact test

** moleculaire responspercentages zijn gebaseerd op de beschikbare monsters

Hematologische responscriteria (elke respons te bevestigen na ≥4 weken):
WBC < 10 x 10^9/l, bloedplaatjes <450 x 10^9/l, myelocyt+metamyelocyt < 5% in bloed, geen blasten en promyelocyten in bloed, basofielen < 20%, geen extramedullaire betrokkenheid

Cytogenetische responscriteria: compleet (0% Ph+ metafasen), partieel (1–35%), gering (36–65%) of minimaal (66–95%). Een belangrijke respons (0–35%) combineert zowel de complete als de partiële respons.

Belangrijke moleculaire responscriteria: in het perifeer bloed reductie van ≥ 3 logaritmen in de hoeveelheid van Bcr-Abl transcripten (gemeten door "real-time quantitative reverse transcriptase PCR assay") versus een gestandaardiseerde uitgangswaarde.

Complete hematologische respons, belangrijke cytogenetische respons en complete cytogenetische respons op eerstelijnsbehandeling werden geschat met behulp van de Kaplan-Meier benadering, waarbij non-responses waren geschrapt ten tijde van het laatste onderzoek. Met gebruikmaking van deze benadering, verbeterden de geschatte cumulatieve responspercentages voor de eerstelijnsbehandeling met imatinib van 12 maanden behandeling tot 84 maanden behandeling als volgt: CHR van 96,4% tot 98,4% en CCyR van 69,5% tot 87,2%.

Na 7 jaar follow-up waren er 93 (16,8%) gevallen van progressie in de imatinib-groep: 37 (6,7%) betroffen progressie tot de acceleratiefase/blastencrisis, 31 (5,6%) verlies van MCyR, 15 (2,7%) verlies van CHR of toename in WBC en 10 (1,8%) gevallen van overlijden die niet aan CML waren gerelateerd. Daarentegen waren er 165 (29,8%) voorvallen in de IFN+Ara-C groep, waarvan er 130 optraden tijdens eerstelijnsbehandeling met IFN+Ara-C.

Het geschatte aantal patiënten dat vrij is van progressie tot de acceleratiefase of de blastencrisis op 84 maanden is significant hoger in de imatinib-groep in vergelijking met de IFN-groep (92,5% versus 85,1%, p<0,001). Het jaarlijkse aantal progressies tot de acceleratiefase of blastencrisis verminderde met de tijdsduur dat men in behandeling was en was minder dan 1% in het vierde en het vijfde jaar. De geschatte progressievrije overleving bij 84 maanden was 81,2% in de imatinib-groep en 60,6% in de controlegroep (p<0,001). De jaarlijkse progressie van welk type ook voor imatinib nam eveneens af in de loop van de tijd.

In totaal overleden er 71 (12,8%) en 85 (15,4%) patiënten respectievelijk in de imatinib- en IFN+Ara-C groep. Op 84 maanden is de geschatte overleving 86,4% (83, 90) vs. 83,3% (80, 87) in respectievelijk de gerandomiseerde imatinib- en IFN+Ara-C groep (p=0,073, log-rank test). Dit 'tijd tot gebeurtenis' eindpunt is sterk beïnvloed door de hoge cross-over van IFN+Ara-C naar imatinib. Het effect van de imatinib-behandeling op de overleving in de chronische fase van nieuw gediagnosticeerde CML is

verder onderzocht in een retrospectieve analyse van de bovenvermelde imatinib-gegevens met de primaire gegevens van een andere fase-III-studie met IFN+Ara-C (n=325) in een identiek behandelschema. In deze retrospectieve analyse werd de superioriteit van imatinib ten opzichte van IFN+Ara-C in de algehele overleving aangetoond (p<0,001); binnen 42 maanden waren 47 (8,5%) imatinib-patiënten en 63 (19,4%) IFN+Ara-C patiënten overleden.

De gradatie van cytogenetische respons en moleculaire respons had een duidelijk effect op de langetermijnuitkomsten bij patiënten op imatinib. Terwijl een geschatte hoeveelheid van 96% (93%) van de patiënten met CCyR (PCyR) na 12 maanden vrij was van progressie tot de acceleratiefase/blastencrisis op 84 maanden, was slechts 81% van de patiënten zonder MCyR na 12 maanden vrij van progressie naar CML in een gevorderd stadium bij 84 maanden (p<0,001 algeheel, p=0,25 tussen CCyR en PCyR). Voor patiënten met reductie in Bcr-Abl transcripten van ten minste 3 logaritmen op 12 maanden, was de kans op het vrij blijven van progressie tot acceleratiefase/blastencrisis 99% op 84 maanden. Soortgelijke bevindingen werden gevonden op basis van een 18 maanden durende landmarkanalyse.

In deze studie waren dosisverhogingen toegestaan van 400 mg per dag naar 600 mg per dag, en vervolgens van 600 mg per dag naar 800 mg per dag. Na 42 maanden follow-up ondervonden 11 patiënten een bevestigd verlies (binnen 4 weken) van hun cytogenetische respons. Van deze 11 patiënten kregen 4 patiënten een dosisverhoging tot 800 mg per dag, 2 van hen herwonnen een cytogenetisch respons (1 partiële en 1 complete, de laatste bereikte ook een moleculaire respons), terwijl van de 7 patiënten die geen dosisverhoging kregen, slechts één een complete cytogenetische respons herwon. Het percentage van sommige bijwerkingen was hoger bij de 40 patiënten bij wie de dosis was verhoogd tot 800 mg per dag in vergelijking met de patiëntenpopulatie vóór de verhoging van de dosis (n=551). De vaker voorkomende bijwerkingen waren gastro-intestinale hemorragieën, conjunctivitis en verhoging van transaminasen of bilirubine. Andere bijwerkingen werden gemeld met lagere of gelijke frequentie.

Chronische fase, Interferon-falen: 532 volwassen patiënten werden behandeld met een startdosis van 400 mg. De patiënten werden onderverdeeld in drie hoofdcategorieën: hematologisch falen (29%), cytogenetisch falen (35%) of intolerantie t.o.v. interferon (36%). De patiënten hadden gedurende een voorafgaande mediane periode van 14 maanden IFN-therapie gekregen met doses ≥25 x 10^6 IE per week en waren allen in de late chronische fase beland, met een mediane tijd vanaf de diagnose van 32 maanden. De primaire werkzaamheidsvariabele van de studie was de mate van een belangrijke cytogenetische respons (complete plus partiële respons, 0 tot 35% Ph+ metafases in het beenmerg).

In deze studie bereikte 65% van de patiënten een belangrijke cytogenetische respons die compleet was bij 53% (43% bevestigd) van de patiënten (Tabel 3). Een complete hematologische respons werd bereikt bij 95% van de patiënten.

Acceleratiefase: 235 volwassen patiënten met de ziekte in de acceleratiefase werden in de studie opgenomen. De eerste 77 patiënten startten met 400 mg, het protocol werd vervolgens gewijzigd om hogere doseringen toe te staan en de overgebleven 158 patiënten startten met 600 mg.

De primaire werkzaamheidsvariabele was het percentage hematologische respons, gemeld als een complete hematologische respons, geen aanwijzingen voor leukemie (d.w.z. geen blasten meer in het beenmerg of het bloed, maar zonder een volledig herstel van perifeer bloed zoals voor een complete respons), of terugkeer naar chronische fase CML. Een bevestigde hematologische respons werd bereikt bij 71,5% van de patiënten (Tabel 3). Belangrijk te melden was dat ook 27,7% van de patiënten een belangrijke cytogenetische respons bereikte, die compleet was bij 20,4% (16% bevestigd) van de patiënten. Voor patiënten behandeld met 600 mg is de huidige schatting van de mediane progressievrije overleving en algemene overleving respectievelijk 22,9 en 42,5 maanden.

Myeloïde blastencrisis: in het onderzoek werden 260 patiënten met een myeloïde blastencrisis

opgenomen. 95 (37%) had eerder chemotherapie gekregen voor behandeling van de acceleratiefase of blastencrisis (‘voorbehandelde patiënten’) terwijl 165 (63%) deze behandeling niet hadden gekregen (‘onbehandelde patiënten’). De eerste 37 patiënten startten met 400 mg; daarna werd het protocol gewijzigd om hogere doseringen toe te staan en de overgebleven 223 patiënten startten met 600 mg.

De primaire werkzaamheidsvariabele was het percentage hematologische respons, gemeld als een complete hematologische respons, geen aanwijzingen voor leukemie of terugkeer naar chronische fase CML met gebruik van dezelfde criteria als voor de studie in de acceleratiefase. In dit onderzoek bereikte 31% van de patiënten een hematologische respons (36% van de eerder onbehandelde patiënten en 22% van de eerder behandelde patiënten). Het responspercentage was ook hoger bij de patiënten behandeld met 600 mg (33%) dan bij de patiënten behandeld met 400 mg (16%, p=0,0220). De huidige schatting van de mediane overleving van eerder onbehandelde en behandelde patiënten is respectievelijk 7,7 en 4,7 maanden.

Lymfoïde blastencrisis: een beperkt aantal patiënten werd in fase I-onderzoeken opgenomen (n=10). Het hematologische responspercentage was 70% met een duur van 2-3 maanden.

Tabel 3 Respons in de onderzoeken met volwassenen met CML

	Onderzoek 0110 gegevens bij 37 maanden Chronische fase, IFN falen (n=532)	Onderzoek 0109 gegevens bij 40,5 maanden Acceleratiefase (n=235)	Onderzoek 0102 gegevens bij 38 maanden Myeloïde blastencrisis (n=260)
	% van de patiënten ($BI_{95\%}$)		
Hematologische respons[1]	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2-36,8)
Complete hematologische respons (CHR)	95%	42%	8%
Geen aanwijzingen voor leukemie (NEL)	Niet van toepassing	12%	5%
Terugkeer naar chronische fase (RTC)	Niet van toepassing	17%	18%
‘Major’ cytogenetische respons[2]	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2-20,4)
Compleet (Bevestigd[3]) [95%-BI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Partieel	12%	7%	8%

[1] **Criteria voor hematologische respons (alle responsen moeten na ≥ 4 weken worden bevestigd):**
CHR: Onderzoek 0110 [WBC < $10x10^9$/l, bloedplaatjes < $450x10^9$/l, myelocyten+metamyelocyten < 5% in bloed, geen blasten en promyelocyten in bloed, basofielen <2 0%, geen extramedullaire betrokkenheid] en in onderzoeken 0102 en 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, bloedbloedplaatjes ≥ 100 x 10^9/l, geen blasten in het bloed, blasten in BM < 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 (alleen voor 0102 en 0109)
RTC: < 15% blasten in BM en PB, < 30% blasten + promyelocyten in BM en PB, < 20% basofielen in PB, geen extramedullaire ziekte anders dan milt en lever (alleen voor 0102 en 0109)
BM = beenmerg, PB = perifeer bloed
[2] **Criteria voor cytogenetische respons:**
Een ‘major’ respons omvat zowel complete als partiële responsen: compleet (0% Ph+ metafasen), partieel (1-35%)
[3] Complete cytogenetische respons bevestigd door een tweede cytogenetische beoordeling van het beenmerg uitgevoerd ten minste één maand na het eerste beenmergonderzoek.

Pediatrische patiënten: in totaal werden 26 pediatrische patiënten < 18 jaar met chronische fase CML (n=11) of CML in blastencrisis of Ph+ acute leukemieën (n=15) opgenomen in een fase I-dosisescalatieonderzoek. Dit was een populatie van zwaar voorbehandelde patiënten aangezien 46% eerder een BMT had ondergaan en 73% met meerdere chemotherapeutica was behandeld. De patiënten werden behandeld met doses imatinib van 260 mg/m^2/dag (n=5), 340 mg/m^2/dag (n=9), 440 mg/m^2/dag (n=7) en 570 mg/m^2/dag (n=5). Van de 9 patiënten met chronische fase CML van wie cytogenetische gegevens beschikbaar waren, bereikten respectievelijk 4 (44%) en 3 (33%) een complete en partiële

cytogenetische respons, met een MCyR van 77%.

Een totaal van 51 pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde en onbehandelde CML in de chronische fase werden opgenomen in een open-label, multicentrisch fase II-onderzoek met één onderzoeksarm. De patiënten werden behandeld met imatinib 340 mg/m^2/dag zonder onderbrekingen bij uitblijven van dosisbeperkende toxiciteit. Behandeling met imatinib induceert een snelle respons bij nieuw gediagnosticeerde pediatrische patiënten met CML met een CHR van 78% na 8 weken therapie. De hoge CHR ging gepaard met de ontwikkeling van een complete cytogenetische respons (CCyR) van 65%, wat vergelijkbaar is met de resultaten zoals gezien bij volwassenen. Bovendien werd een partiële cytogenetische respons (PCyR) waargenomen bij 16% voor een MCyR van 81%. Bij de meeste patiënten die een CCyR bereikten, ontwikkelde de CCyR zich tussen 3 en 10 maanden met een mediane tijd tot respons van 5,6 maanden gebaseerd op de kaplan-meier-schatting.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat imatinib bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Philadelphia-chromosoom (Bcr-Abl-translocatie)-positieve chronische myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische onderzoeken bij Ph+ ALL
Nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL: In een gecontroleerd onderzoek (ADE10) naar imatinib versus chemotherapie-inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder, induceerde imatinib – toegepast als enkelvoudige middel – een significant hogere complete hematologische respons dan chemotherapie (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Wanneer salvagetherapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht op chemotherapie reageerden, bereikten 9 (81,8%) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect ging bij de met imatinib behandelde patiënten gepaard met een sterkere reductie van Bcr-Abl-transcripten dan in de arm met chemotherapie na 2 weken behandeling (p = 0,02). Alle patiënten kregen na inductie imatinib en consolidatiechemotherapie (zie tabel 4) en de hoeveelheden Bcr-Abl-transcripten waren in beide armen na 8 weken identiek. Zoals verwacht op basis van de onderzoeksopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons en met aanhoudende minimale residuele ziekte een betere uitkomst hadden in termen van zowel remissieduur (p = 0,01) als ziektevrije overleving (p = 0,02).

De resultaten die zijn waargenomen in een groep van 211 nieuw gediagnosticeerde patiënten met Ph+ ALL in vier ongecontroleerde klinische onderzoeken (AAU02, ADE04, AJP01 en AUS01) komen overeen met de hierboven beschreven resultaten. Imatinib in combinatie met chemotherapie-inductie (zie tabel 4) resulteerde in een complete hematologische respons van 93% (147 van 158 beoordeelbare patiënten) en in een ‘major’ cytogenetische respons van 90% (19 van 21 beoordeelbare patiënten). De complete moleculaire respons was 48% (49 van 102 beoordeelbare patiënten). In twee onderzoeken (AJP01 en AUS01) waren de ziektevrije overleving (DFS) en algehele overleving (OS) steeds langer dan 1 jaar en superieur aan historische controles (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001).

Tabel 4 Chemotherapie gebruikt in combinatie met imatinib

Onderzoek 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

Onderzoek AAU02	
Inductietherapie (*de novo* 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 (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m^2/12 uur 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
Onderzoek 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 mg/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 2 x 2 g/m^2 i.v. (3 uur, q 12 uur), dag 5
Onderzoek AJP01	
Inductietherapie	CP 1,2 mg/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	Alternerende chemotherapiecyclus: hooggedoseerde chemotherapie met MTX 1 g/m^2 i.v. (24 uur), dag 1, en Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 uur), dag 2-3, gedurende 4 cycli
Onderhoud	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m^2 oraal, dag 1-5
Onderzoek AUS01	
Inductie-consolidatietherapie	Hyper-CVAD-regime: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 uur, q 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 uur), dag 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 uur, q 12 uur), dag 2-3 (totaal van 8 cycli)
Onderhoud	VCR 2 mg i.v. maandelijks gedurende 13 maanden; Prednisolon 200 mg oraal, 5 dagen per maande gedurende 13 maanden
Alle behandelingen omvatten toediening van steroïden voor CZS-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 onderzoek I2301 werden in totaal 93 pediatrische, adolescente en jongvolwassen patiënten (van 1 tot 22 jaar) met Ph+ ALL opgenomen in een open-label, multicentrisch, sequentieel cohort-, niet-gerandomiseerd fase III-onderzoek en werden behandeld met imatinib (340 mg/m^2/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Imatinib werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en een eerdere start van imatinib van cohort tot cohort, waarbij cohort 1 de laagste intensiteit kreeg en cohort 5 de hoogste intensiteit van imatinib (langste duur in dagen met continue dagelijkse toediening van imatinib tijdens de eerste chemotherapiekuren). Continue dagelijkse blootstelling aan imatinib aan het begin van de behandelingskuur in combinatie met chemotherapie bij de patiënten in cohort 5 (n = 50) verbeterde de voorvalvrije ('event-free survival', EFS) 4-jaarsoverleving vergeleken met historische controles (n = 120), die standaardchemotherapie zonder imatinib kregen (respectievelijk 69,6% vs. 31,6%). De geschatte 4-jaars OS bij patiënten in cohort 5 was 83,6% vergeleken met 44,8% bij de historische controles. Twintig van de 50 (40%) patiënten in cohort 5 ondergingen een hematopoëtische stamceltransplantatie.

Tabel 5 Chemotherapieschema gebruikt in combinatie imatinib in onderzoek 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 q 3 u, x 8 doses/dag, i.v.): dag 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 6-15 of tot ANC > 1500 post nadir Methotrexaat i.t. (aangepast aan de leeftijd): ALLEEN dag 1 Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 8, 15
Consolidatie blok 2 (3 weken)	Methotrexaat (5 g/m^2 in 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m^2 op uur 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. of p.o. q 6 uur x 6 doses)iii: dag 2 en 3 Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1 ARA-C (3 g/m^2/dosis q 12 uur x 4, i.v.): dag 2 en 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 4-13 of tot ANC > 1500 post nadir
Herinductie blok 1 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m^2/dag bolus, i.v.): dag 1 en 2 CPM (250 mg/m^2/dosis q 12 uur x 4 doses, i.v.): dag 3 en 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, i.m.): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 5-14 of tot ANC > 1500 post nadir Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1 en 15 DEX (6 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-7 en 15-21
Intensivering blok 1 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m^2 in 24 uur, i.v.): dag 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m^2 op uur 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. of p.o. q 6 uur x 6 doses)iii: dag 2, 3, 16 en 17 Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1 en 22 VP-16 (100 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 27-36 of tot ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q 12 uur, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, i.m.): dag 44
Herinductie blok 2 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m^2/dag bolus, i.v.): dag 1 en 2 CPM (250 mg/m^2/dosis q 12 uur x 4 doses, i.v.): dag 3 en 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, i.m.): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 5-14 of tot ANC > 1500 post nadir Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1 en 15 DEX (6 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-7 en 15-21
Intensivering blok 2 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m^2 in 24 uur, i.v.): dag 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m^2 op uur 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. of p.o. q 6 uur x 6 doses)iii: dag 2, 3, 16 en 17 Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1 en 22 VP-16 (100 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 CPM (300 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 MESNA (150 mg/m^2/dag, i.v.): dag 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 27-36 of tot ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q 12 uur, i.v.): dag 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, i.m.): dag 44
Onderhoud (cycli van 8 weken) Cycli 1-4	MTX (5 g/m^2 in 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m^2 op uur 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. of p.o. q 6 uur x 6 doses)iii: dag 2 en 3 Tripel i.t. therapie (aangepast aan de leeftijd): dag 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/dag, p.o.): dag 8-28 Methotrexaat (20 mg/m^2/week, p.o.): dag 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, i.v.): dag 29-33 CPM (300 mg/m^2, i.v.): dag 29-33 MESNA i.v. dag 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dag 34-43
Onderhoud (cycli van 8 weken) Cyclus 5	Craniale bestraling (alleen blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die CZS1 en CZS2 zijn bij diagnosestelling 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die CZS3 zijn bij diagnosestelling VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-5; 29-33

	6-MP (75 mg/m^2/dag, p.o.): dag 11-56 (geen 6-Mp toedienen tijdens de 6-10 dagen van craniale bestraling, te beginnen op dag 1 van cyclus 5. Start 6-MP de 1e dag na afronding van de craniale bestraling.) Methotrexaat (20 mg/m^2/week, p.o.): dag 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Onderhoud (cycli van 8 weken) Cycli 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): dag 1, 29 DEX (6 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/dag, p.o.): dag 1-56 Methotrexaat (20 mg/m^2/week, p.o.): dag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = granulocytenkoloniestimulerende factor, VP-16 = etoposide, MTX = methotrexaat, i.v. = intraveneus, s.c. = subcutaan, i.t. = intrathecaal, p.o. = oraal, i.m. = 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-ethaansulfonaat natrium, iii = of tot MTX -spiegel is <0,1 µM, q 6 uur = elke 6 uur, Gy = Gray

Onderzoek AIT07 was een multicentrisch, open-label, gerandomiseerd fase II/III-onderzoek waarin 128 patiënten (1 tot < 18 jaar) werden opgenomen en behandeld met imatinib in combinatie met chemotherapie. Veiligheidsgegevens van dit onderzoek lijken in lijn te zijn met het veiligheidsprofiel van imatinib bij patiënten met Ph+ ALL.

Recidiverende/refractaire Ph+ ALL: wanneer imatinib werd gebruikt als enkelvoudig middel bij patiënten met recidiverende/refractaire Ph+ ALL, resulteerde dit bij 53 van 411 patiënten die beoordeelbaar waren voor respons, in een hematologische respons van 30% (9% complete respons) en een 'major' cytogenetische respons van 23%. (Opgemerkt moet worden dat 353 van de 411 patiënten waren behandeld in een 'expanded access' programma zonder dat er 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 bij de 401 beoordeelbare patiënten varieerde van 4,9 tot 9 maanden. De gegevens waren gelijk 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 responspercentages. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of toegenomen overleving aantonen. Er werd één open-label, multicentrisch, klinisch fase II-onderzoek (onderzoek B2225) uitgevoerd waarin imatinib werd onderzocht in verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten gerelateerd aan Abl, Kit of PDGFR proteïnetyrosinekinasen. Dit onderzoek omvatte 7 patiënten met MDS/MPD die werden behandel met imatinib 400 mg per dag. Drie patiënten hadden een complete hematologische respons (CHR) en één patiënt een partiële hematologische respons (PHR). Ten tijde van de oorspronkelijke analyse ontwikkelden drie van de vier patiënten met gedetecteerde herschikkingen van het PDGFR-gen een hematologische respons (2 CHR en 1 PHR). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 20 tot 72 jaar.

Een observationeel register (studie L2401) werd uitgevoerd om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens op lange termijn te verzamelen bij patiënten met myeloproliferatieve neoplasmata met PDGFR-β-herschikking die behandeld werden met imatinib. De 23 patiënten die opgenomen werden in dit register, kregen een mediane dagelijkse dosis imatinib van 264 mg (bereik: 100 tot 400 mg) gedurende een mediane duur van 7,2 jaar (bereik 0,1 tot 12,7 jaar). Omwille van het observationele karakter van dit register waren hematologische, cytogenetische en moleculaire evaluatiegegevens beschikbaar voor respectievelijk 22, 9 en 17 van de 23 opgenomen patiënten. Indien conservatief wordt aangenomen dat patiënten voor wie gegevens ontbreken non-responders waren, werd CHR waargenomen bij 20/23 (87%) patiënten, CCyR bij 9/23 (39,1%) patiënten en MR bij 11/23 (47,8%) patiënten. Wanneer het responspercentage werd berekend op basis van patiënten met ten minste één geldige evaluatie, was het responspercentage voor CHR, CCyR en MR respectievelijk 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) en 11/17 (64,7%).

Daarnaast werden nog een 24 patiënten met MDS/MPD vermeld in 13 publicaties. 21 patiënten werden behandeld met imatinib 400 mg per dag, terwijl de andere 3 patiënten lagere doses kregen. Bij

11 patiënten werden herschikkingen van het PDGR-gen vastgesteld, 9 van hen bereikte een CHR en 1 een PHR. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 79 jaar In een recente publicatie bleek uit de bijgewerkte informatie van 6 van deze 11 patiënten dat al deze patiënt in cytogenetische remissie bleven (spreiding 32-38 maanden). In dezelfde publicatie werden gegevens voor langetermijnfollow-up van 12 MDS/MPD-patiënten met herschikkingen van het PDGFR-gen gemeld (5 patiënten van onderzoek B2225). Deze patiënten kregen imatinib gedurende een mediaan van 47 maanden (spreiding 24 dagen – 60 maanden). Bij 6 van deze patiënten is de follow-up nu langer dan 4 jaar. Elf patiënten bereikten snel een CHR; tien vertoonden volledige resolutie van cytogenetische afwijkingen en een afname of verdwijning van fusietranscripten zoals gemeten met RT-PCR. De hematologische en cytogenetische responsen bleven gehandhaafd gedurende een mediaan van respectievelijk 49 maanden (spreiding 19-60) en 47 maanden (spreiding 16-59). De algehele overleving sinds de diagnosestelling is 65 maanden (spreiding 25-234). Toediening van imatinib aan patiënten zonder de genetische translocatie resulteert doorgaans niet in verbetering.

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten met MDS/MPD. In 4 publicaties werden 5 patiënten gemeld met MDS/MPD in samenhang met herschikkingen van het PDGFR-gen. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 3 maanden tot 4 jaar en imatinib werd gegeven in een dosis van 50 mg per dag of in doses variërend van 92,5 tot 340 mg/m^2 per dag. Alle patiënten bereikten een complete hematologische respons, een cytogenetische respons en/of een klinische respons.

Klinische onderzoeken bij HES/CEL

Er werd één open-label, multicentrisch, klinisch fase II-onderzoek (onderzoek B2225) uitgevoerd waarin imatinib werd getest in verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten gerelateerd aan Abl, Kit of PDGFR proteïnetyrosinekinasen. In dit onderzoek 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 in doses 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-PDGFRα fusiekinase vastgesteld. In 3 andere gepubliceerde verslagen bleken nog een 4 HES-patiënten FIP1L1-PDGFRα-positief te zijn. Alle 65 voor FIP1L1-PDGFRα fusiekinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (spreiding van 1+ tot 44+ maanden gecensureerd ten tijde van de rapportage). Zoals gemeld in een recente publicatie bereikten 21 van deze 65 patiënten ook een complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (spreiding 13-67 maanden). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 25 tot 72 jaar. Bovendien werden er in de case reports door de onderzoekers verbetering van de symptomen en van andere afwijkingen van orgaanfuncties gemeld. Verbeteringen werden gemeld voor de volgende orgaanstelsels: hart, zenuwstelsel, huid/onderhuid, ademhalingsstelsel/borstkas/mediastinum, skeletspierstelsel/bindweefsel/bloedvaten en maagdarmstelsel.

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken uitgevoerd bij pediatrische patiënten met HES/CEL. In 3 publicaties werden 3 patiënten met HES en CEL in samenhang met herschikkingen van het PDGFR-gen gemeld. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 16 jaar en imatinib werd gegeven in een dosis van 300 mg/m^2 per dag of doses variërend van 200 tot 400 mg per dag. Alle patiënten bereikten een complete hematologische respons, een complete cytogenetische respons en/of een complete moleculaire respons.

Klinische onderzoeken bij niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST

Eén fase II open-label, gerandomiseerde, ongecontroleerde multinationale studie werd uitgevoerd bij patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde maligne gastro-intestinale stromale tumoren (GIST). In deze studie werden 147 patiënten opgenomen en gerandomiseerd op ofwel 400 mg ofwel 600 mg oraal eenmaal per dag, tot 36 maanden. Deze patiënten varieerden in leeftijd van 18 tot 83 jaar en hadden een pathologische diagnose van Kit-positieve maligne GIST die niet-reseceerbaar en/of gemetastaseerd was. Er werd routinematig immunohistochemie uitgevoerd met Kit antilichaam (A-4502, konijn polyclonaal antiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) volgens analyse met een avidine-biotine-peroxidase complex methode na antigen herstel.

Het primaire bewijs van werkzaamheid was gebaseerd op objectieve responscijfers. Tumoren moesten meetbaar zijn op tenminste in één plaats van de ziekte, en respons werd gedefinieerd op basis van de criteria van de Southwestern Oncology Group (SWOG). De resultaten zijn weergegeven in Tabel 6.

Tabel 6 Beste tumorrespons in studie STIB2222 (GIST)

Beste respons	Alle doses (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Complete respons	1(0.7)
Partiële respons	98 (66.7)
Stabiele ziekte	23 (15.6)
Progressieve ziekte	18 (12.2)
Niet evalueerbaar	5 (3.4)
Onbekend	2 (1.4)

Er waren geen verschillen in responscijfers tussen de twee doseringsgroepen. Een significant aantal patiënten bij wie de ziekte stabiel was op het moment van de interim analyse, bereikte een partiële respons met langere behandeling (mediane follow-up 31 maanden). Mediane tijd tot respons was 13 weken (95% BI 12–23). Mediane tijd tot therapiefalen in responders was 122 weken (95% BI 106–147), terwijl dit in de gehele studiepopulatie 84 weken (95% BI 71–109) bedroeg. De mediane algemene overleving is niet bereikt. De Kaplan-Meier schatting voor overleving na 36 maanden follow-up is 68%.

In twee klinische studies (studie B2222 en een intergroepstudie S0033) werd de dagelijkse dosis imatinib verhoogd tot 800 mg bij patiënten die progressie vertoonden op een lagere dagelijkse dosis van 400 mg of 600 mg. De dagelijkse dosis werd verhoogd tot 800 mg bij in totaal 103 patiënten; 6 patiënten bereikten een partiële respons en 21 stabilisatie van hun ziekte na dosisverhoging voor een algemeen klinisch voordeel van 26%. Uit de beschikbare veiligheidsgegevens blijkt het verhogen van de dosis tot 800 mg per dag bij patiënten die progressie vertonen op de lagere doses van 400 mg of 600 mg het veiligheidsprofiel van imatinib niet te beïnvloeden.

Klinische studies bij adjuvante GIST

In de adjuvante setting werd imatinib onderzocht in een multicenter, dubbelblinde, langetermijn, placebogecontroleerde fase III-studie (Z9001) met 773 patiënten. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 18 tot 91 jaar. Patiënten met een histologische diagnose van primaire GIST met expressie van Kit-eiwit door middel van immunochemie en een tumorgrootte ≥3 cm maximale dimensie, met complete resectie van primaire GIST binnen 14-70 dagen vóór registratie, werden geïncludeerd. Na resectie van de primaire GIST werden de patiënten gerandomiseerd naar een van de twee armen: imatinib 400 mg/dag of overeenkomend placebo gedurende één jaar.

Het primaire eindpunt van de studie was recidief-vrije overleving (RFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van randomisatie tot de dag van recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Imatinib verlengde RFS significant, met 75% van de patiënten recidief-vrij op 38 maanden in de imatinib-groep ten opzichte van 20 maanden in de placebogroep (95% BIs, respectievelijk [30 - niet te schatten] en [14 - niet te schatten]); (hazard ratio = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). Op één jaar was de algehele RFS significant beter voor imatinib (97,7%) ten opzichte van placebo (82,3%), (p<0,0001). Het risico op recidief was dus verminderd met ongeveer 89% in vergelijking met placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Het risico op een recidief bij patiënten na chirurgische ingreep van hun primaire GIST werd retrospectief beoordeeld op basis van de volgende prognostische factoren: tumorgrootte, mitotische index, tumorlocatie. Gegevens van de mitotische index waren beschikbaar voor 556 van de 713 “intention-to-

treat" (ITT) populatie. De resultaten van subgroepanalyses volgens de "United States National Institute of Health" (NIH) en de "Armed Forces Institute of Pathology" (AFIP) risicoclassificatie worden getoond in Tabel 7. Er werd geen voordeel waargenomen in de groepen met een laag en zeer laag risico. Er werd geen voordeel in algehele overleving waargenomen.

Tabel 7 Samenvatting van studie Z9001 RFS analyses volgens NIH en AFIP risicoclassificatie

Risico criteria	Niveau van risico	% patiënten	Aantal gebeurtenissen/aantal patiënten	Algemene hazard ratio (95%CI)*	RFS (%)	
					12 maanden	24 maanden
			imatinib vs placebo		imatinib vs placebo	imatinib vs placebo
NIH	Laag	29.5	0/86 vs. 2/90	N.S.	100 vs. 98.7	100 vs. 95.5
	Matig	25.7	4/75 vs. 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 vs. 94.8	97.8 vs. 89.5
	Hoog	44.8	21/140 vs. 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 vs. 64.0	80.7 vs. 46.6
AFIP	Zeer laag	20.7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98.1	100 vs. 93.0
	Laag	25.0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97.8 vs. 100
	Matig	24.6	2/70 vs. 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 vs. 90.8	97.9 vs. 73.3
	Hoog	29.7	16/84 vs. 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 vs. 56.1	79.9 vs. 41.5

* Volledige follow-up periode; N.S. – Niet schatbaar

Een tweede multicenter, open-label fase III-studie (SSG XVIII/AIO) vergeleek 12 maanden behandeling met imatinib 400 mg/dag vs. 36 maanden behandeling. Patiënten voldeden na een chirurgische resectie van GIST aan één van de volgende voorwaarden: tumordiameter >5 cm en mitotische telling >5/50 'high power fields' (HPF); of tumordiameter >10 cm en elke mitotische telling; of tumor van elke grootte met mitotische telling >10/50 HPF; of tumoren gescheurd in de peritoneale holte. Een totaal van 397 patiënten gaf toestemming voor deelname aan de studie en werd gerandomiseerd voor de studie (199 patiënten in de 12-maanden-arm en 198 patiënten in de 36-maanden arm). De mediane leeftijd was 61 jaar (bereik 22 tot 84 jaar). De mediane duur van follow-up was 54 maanden (vanaf de datum van randomisatie tot data cut-off), met een totaal van 83 maanden tussen de randomisatie van de eerste patiënt en de cut-off datum.

Het primaire eindpunt van de studie was recidief-vrije overleving (RFS), gedefinieerd als de tijd vanaf de dag van randomisatie tot de dag van recidief of overlijden door welke oorzaak dan ook.

Zesendertig (36) maanden behandeling met imatinib verlengde de RFS significant in vergelijking met 12 maanden imatinib-behandeling (met totale hazard ratio (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Tabel 8, Figuur 1).

Bovendien verlengde zesendertig (36) maanden behandeling met imatinib de algehele overleving (OS) significant in vergelijking met 12 maanden imatinib-behandeling (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabel 8, Figuur 2).

Een langere duur van de behandeling (>36 maanden) kan de start van verdere recidieven uitstellen. De invloed van deze waarneming op de algehele overleving blijft echter onbekend.

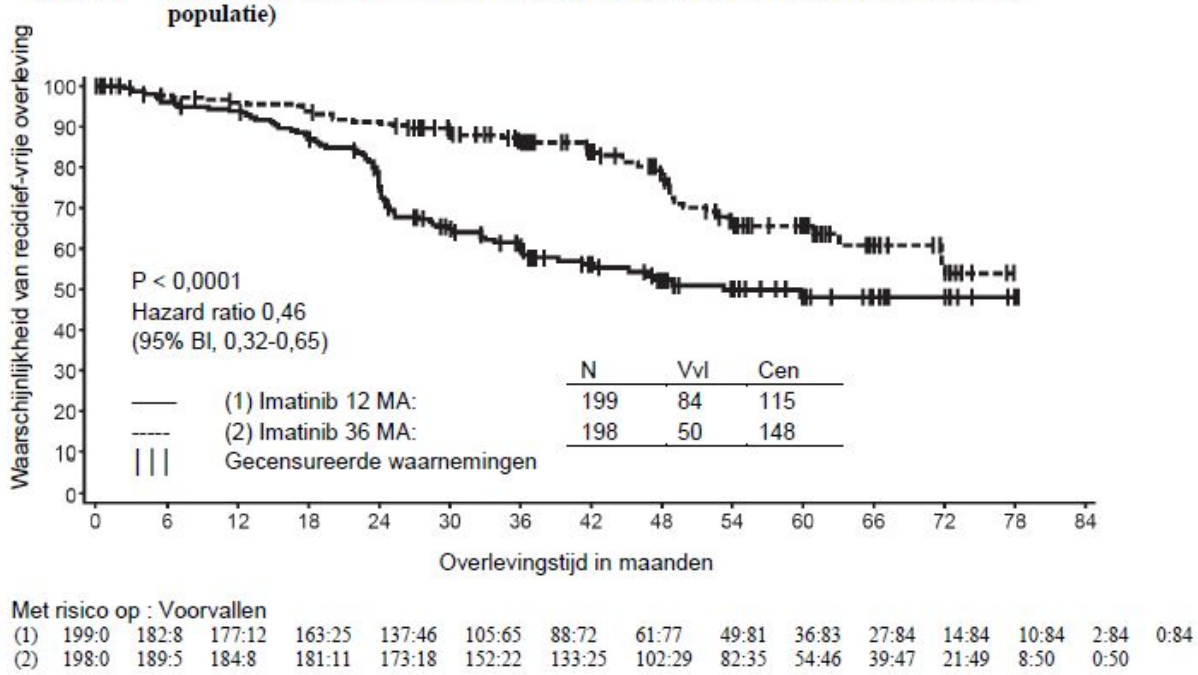
Het totaal aantal overledenen was 25 voor de 12-maanden behandelingsarm en 12 voor de 36-maanden behandelingsarm.

Een behandeling met imatinib gedurende 36 maanden was superieur ten opzichte van een behandeling gedurende 12 maanden in de ITT analyse, d.w.z. met inbegrip van de volledige studiepopulatie. In een geplande subgroepanalyse per mutatietype, was de HR 0,35 [95% BI: 0,22, 0,56] voor RFS voor een behandeling van 36 maanden bij patiënten met mutaties van exon 11. Er kunnen geen conclusies getrokken worden voor andere minder vaak voorkomende mutatiesubgroepen omwille van het laag aantal geobserveerde voorvallen.

Tabel 8 12-maanden en 36-maanden imatinib behandeling (SSGXVIII/AIO studie)

	12-maanden behandelingsarm	36-maanden behandelingsarm
RFS	**% (BI)**	**% (BI)**
12 maanden	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 maanden	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)
36 maanden	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 maanden	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 maanden	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
Overleving		
36 maanden	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 maanden	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 maanden	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

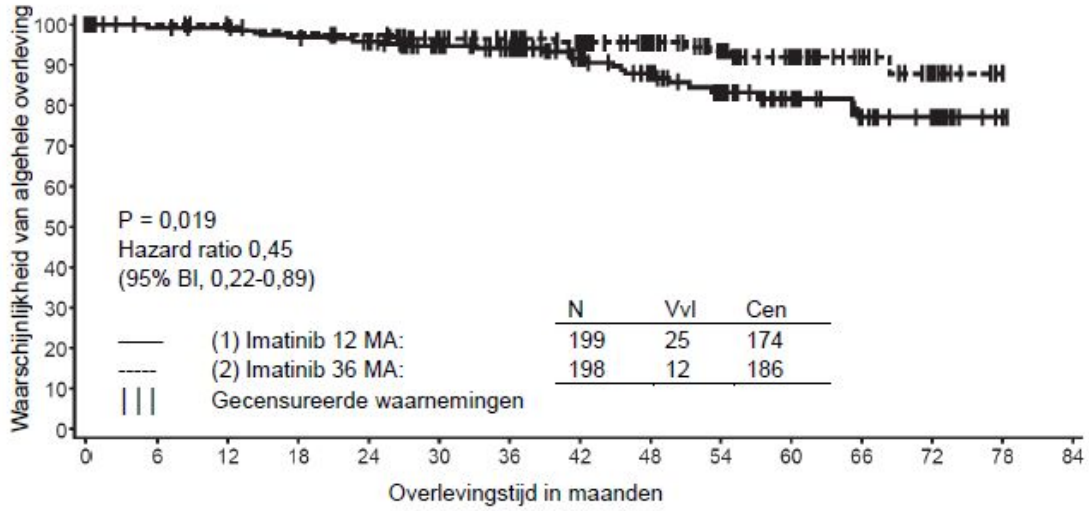
Figuur 1 Kaplan-Meier schattingen voor primair eindpunt recidief-vrije overleving (ITT populatie)



Met risico op : Voorvallen

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

Figuur 2 Kaplan-Meier schattingen voor algehele overleving (ITT populatie)



Met risico op : Voorvallen

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten met een c-Kit-positieve GIST. In 7 publicaties werden 17 gevallen van GIST (met of zonder mutaties van Kit en PDGFR) gerapporteerd. De patiënten waren 8 tot 18 jaar oud en imatinib werd gegeven in zowel een adjuvante als gemetastaseerde setting in een dosering van 300 tot 800 mg per dag. Bij de meeste pediatrische patiënten die werden behandeld wegens GIST, ontbraken gegevens over c-kit- of PDGFR-mutaties, wat kan hebben geleid tot wisselende klinische resultaten.

Klinische onderzoeken bij DFSP

Er werd één open-label multicentrisch klinisch fase II-onderzoek (onderzoek B2225) uitgevoerd met 12 patiënten met DFSP die werden behandeld met imatinib 800 mg per dag. De leeftijd van de DFSP-patiënten varieerde van 23 tot 75 jaar; DFSP was gemetastaseerd, lokaal recidiverend na initiële resectieve chirurgie en werd ongeschikt geacht voor verdere resectieve chirurgie op het moment van opname in het onderzoek. Het primaire bewijs voor de werkzaamheid werd gebaseerd op objectieve responspercentages. Negen van de 12 geïncludeerde patiënten vertoonden een respons, 1 een complete en 8 een partiële. Drie van de patiënten met een partiële respons werden vervolgens ziektevrij door chirurgie. De mediane behandelingsduur in onderzoek B2225 was 6,2 maanden, met een maximale duur van 24,3 maanden. In 5 gepubliceerde case reports werden nog een 6 met imatinib behandelde DFSP-patiënten gemeld, met een leeftijd variërend van 18 maanden tot 49 jaar. De volwassen patiënten die in de gepubliceerde literatuur werden gemeld, waren behandeld met 400 mg (4 gevallen) of 800 mg (1 geval) imatinib per dag. Vijf (5) patiënten vertoonden een respons, 3 een complete en 2 een partiële. De mediane behandelingsduur in de gepubliceerde literatuur varieerde van 4 weken tot meer dan 20 maanden. De translocatie t(17:22)[(q22:q13)], of het genproduct ervan, werd bij bijna alle responders op behandeling met imatinib aangetroffen.

Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken 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 dosis van 50 mg per dag of in doses variërend van 400 tot 520 mg/m^2 per dag. Alle patiënten bereikten een partiële en/of volledige respons.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek van imatinib
De farmacokinetiek van imatinib is beoordeeld over een doseringsinterval van 25 tot 1000 mg. De farmacokinetische profielen voor plasma werden geanalyseerd op dag 1 en op dag 7 of dag 28; op dat moment hadden de plasmaconcentraties 'steady-state' bereikt.

Absorptie
De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor imatinib is 98%. Er was sprake van een hoge interindividuele variabiliteit voor de AUC-waarden in plasma voor imatinib na een orale dosis. Wanneer het middel werd gegeven met een vetrijke maaltijd was de absorptie van imatinib minimaal verminderd (11% afname van de C_{max} en een verlenging van de t_{max} met 1,5 uur), met een kleine afname van de AUC (7,4%) vergeleken met omstandigheden van vasten. Het effect van een eerdere gastro-intestinale chirurgische ingreep op de geneesmiddelabsorptie is niet onderzocht

Distributie
Bij klinisch relevante concentraties van imatinib was de binding aan plasma-eiwitten ongeveer 95% op grond van *in vitro*-experimenten, voornamelijk aan albumine en alfa-zure-glycoproteïne, met weinig binding aan lipoproteïne.

Biotransformatie
De belangrijkste metaboliet in de circulatie bij de mens is het N-gedemethyleerde piperazinederivaat, dat *in vitro* een vergelijkbare potentie laat zien als de moederverbinding. De plasma-AUC voor deze metaboliet bleek slechts 16% van de AUC voor imatinib te zijn. De plasma-eiwitbinding van de N-gedemethyleerde metaboliet is vergelijkbaar met die van de moederverbinding.

Imatinib en de N-demethyl-metaboliet maken samen ongeveer 65% uit van de radioactiviteit in de circulatie ($AUC_{(0\text{-}48uur)}$). De resterende radioactiviteit in de circulatie omvat een aantal minder belangrijke metabolieten.

Uit de *in vitro*-resultaten bleek dat CYP3A4 bij de mens het belangrijkste P450-enzym was dat de biotransformatie van imatinib katalyseerde. Van een reeks potentiële comedicaties (acetaminofen, aciclovir, allopurinol, amfotericine, cytarabine, erytromycine, fluconazol, hydroxyureum, norfloxacine, penicilline V) vertoonden alleen erytromycine (IC_{50} 50 µM) en fluconazol (IC_{50} 118 µM) een remming van het metabolisme van imatinib die van klinische betekenis zou kunnen zijn.

Imatinib bleek *in vitro* een competitieve remmer te zijn van markersubstraten voor CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4/5. De K_i-waarden in humane levermicrosomen waren respectievelijk 27, 7,5 en 7,9 µmol/l. De maximale plasmaconcentraties van imatinib bij patiënten zijn 2-4 µmol/l; bijgevolg is een remming mogelijk van het CYP2D6- en/of CYP3A4/5-gemedieerde metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Imatinib verstoorde de biotransformatie van 5-fluorouracil niet, maar het remde het metabolisme van paclitaxel als gevolg van competitieve remming van CYP2C8 (K_i=34,7 µM). Deze K_i-waarde is veel hoger dan de verwachte plasmaspiegels van imatinib bij patiënten; bijgevolg wordt er geen interactie verwacht bij gelijktijdige toediening van 5-fluorouracil of paclitaxel en imatinib.

Eliminatie
Op basis van wat werd teruggevonden van de verbinding(en) na een orale ^{14}C-gelabelde dosis van imatinib, werd ongeveer 81% van de dosis binnen 7 dagen teruggevonden in de feces (68% van de dosis) en in de urine (13% van de dosis). Onveranderd imatinib maakte 25% uit van de dosis (5% urine, 20% feces), waarbij het resterende gedeelte metabolieten betrof.

Plasmafarmacokinetiek
Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers was de $t_{½}$ ongeveer 18 uur, wat aangeeft dat eenmaal daagse toediening voldoende is. De toename in de gemiddelde AUC met oplopende dosis was lineair en dosisevenredig binnen het interval van 25-1000 mg imatinib na orale toediening. Er was geen

verandering in de kinetiek van imatinib na herhaalde toediening en de accumulatie was 1,5-2,5-voudig bij 'steady-state' bij toediening eenmaal daags.

Farmacokinetiek bij GIST-patiënten
Bij GIST-patiënten was de steady state blootstelling 1,5-maal hoger dan deze 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 imatinib farmacokinetiek. 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.

Populatiefarmacokinetiek
Op grond van een populatiefarmacokinetische analyse bij CML-patiënten was er een klein effect van de leeftijd op het distributievolume (toename van 12% bij patiënten > 65 jaar). Deze verandering zou niet klinisch significant zijn. Het effect van het lichaamsgewicht op de klaring van imatinib is zodanig dat voor een patiënt met een gewicht van 50 kg de gemiddelde klaring naar verwachting 8,5 l/uur is, terwijl voor een patiënt van 100 kg de klaring zal toenemen tot 11,8 l/uur. Deze veranderingen worden niet als voldoende beschouwd om een dosisaanpassing op basis van het aantal kg lichaamsgewicht te rechtvaardigen. Er is geen effect van het geslacht op de kinetiek van imatinib.

Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten
Net als bij volwassen patiënten werd imatinib snel geabsorbeerd na orale toediening bij pediatrische patiënten in fase I- en fase II-onderzoeken. Bij toediening van 260 en 340 mg/m^2/dag aan kinderen werd dezelfde blootstelling bereikt als met doses van respectievelijk 400 mg en 600 mg bij volwassen patiënten. Bij vergelijking van de $AUC_{(0-24)}$ op dag 8 en dag 1 met een dosis van 340 mg/m^2/dag bleek een 1,7-voudige geneesmiddelaccumulatie na herhaalde eenmaaldaagse toediening.

Op grond van een gepoolde populatiefarmacokinetische analyse bij pediatrische 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 als leeftijd, lichaamsgewicht en 'body mass index' geen klinisch significante effecten op de blootstelling aan imatinib. De analyse bevestigde dat blootstelling aan imatinib bij pediatrische patiënten die 260 mg/m² eenmaal per dag kregen (niet meer dan 400 mg eenmaal per dag) of 340 mg/m² eenmaal per dag (niet meer dan 600 mg eenmaal per dag) vergelijkbaar was met de blootstelling bij volwassen patiënten die imatinib 400 mg of 600 mg eenmaal per dag kregen.

Orgaanfunctiestoornis
Imatinib en de metabolieten ervan worden niet in aanzienlijke mate via de nieren uitgescheiden. Patiënten met een lichte en matige nierfunctiestoornis blijken een hogere plasmablootstelling te hebben dan patiënten met een normale nierfunctie. De toename is ongeveer 1,5- tot 2-voudig, wat overeenkomt met een 1,5-voudige verhoging van plasma-AGP, waaraan imatinib sterk bindt. De klaring van vrij imatinib is bij patiënten met een nierfunctiestoornis en degenen met een normale nierfunctie waarschijnlijk vergelijkbaar, aangezien de renale excretie een weinig belangrijke eliminatieroute is voor imatinib (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Hoewel de resultaten van de farmacokinetische analyse aantoonden dat er sprake is van aanzienlijke interindividuele variatie, nam de gemiddelde blootstelling aan imatinib niet toe bij patiënten met verschillende gradaties van leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Toxiciteitsonderzoeken met meerdere doses toonden lichte tot matige hematologische verandering bij ratten, honden en apen, gepaard gaande met beenmergveranderingen bij ratten en honden.

Bij ratten en honden was de lever een doelorgaan. Lichte tot matige stijgingen van transaminasen en lichte dalingen van de spiegels van cholesterol, triglyceriden, totaal eiwit en albumine werden bij beide diersoorten waargenomen. Er werden geen histopathologische veranderingen waargenomen in de lever van ratten. Ernstige levertoxiciteit werd waargenomen bij honden die gedurende 2 weken werden behandeld, met verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire necrose, necrose van de galgangen en galganghyperplasie.

Niertoxiciteit werd waargenomen bij apen die gedurende 2 weken werden behandeld, met focale mineralisatie en dilatatie van de niertubuli en tubulaire nefrose. Bij een aantal van deze dieren werden verhoogd bloedureumstikstof ('blood urea nitrogen', BUN) en creatinine waargenomen. Bij ratten werd hyperplasie van het overgangsepitheel in de nierpapillen en in de urineblaas waargenomen bij doses $\geq$ 6 mg/kg in het 13 weken durende onderzoek, zonder veranderingen in serum- of urineparameters. Een verhoogd percentage opportunistische infecties werd waargenomen bij langdurige behandeling met imatinib.

In een onderzoek van 39 weken met apen werd geen NOAEL ('no observed adverse effect level') vastgesteld bij de laagste dosis van 15 mg/kg, ongeveer een derde van de maximale dosis bij de mens van 800 mg gebaseerd op het lichaamsoppervlak. Behandeling resulteerde bij deze dieren in verergering van normaal onderdrukte malaria-infecties.

Imatinib werd niet als genotoxisch beschouwd bij testen in een *in vitro* bacteriële celtest (ames-test), een *in vitro* zoogdierceltest (muislymfoom) en een *in vivo* micronucleustest bij ratten. Positieve genotoxische effecten werden verkregen voor imatinib in een *in vitro* zoogdierceltest (ovariumcellen van de Chinese hamster) voor clastogeniciteit (chromosoomafwijking) in aanwezigheid van metabole activering. Twee tussenproducten van het productieproces, die ook aanwezig zijn in het eindproduct, zijn positief voor mutagenese in de ames-test. Een van deze tussenproducten was ook positief in de muislymfoomtest.

In een fertiliteitsonderzoek waarin mannelijke ratten gedurende 70 dagen voor de paring imatinib kregen toegediend, waren het gewicht van testes en epididymis en het percentage beweeglijk sperma lager 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 $\leq$ 20 mg/kg. Een lichte tot matige afname van de spermatogenese werd ook waargenomen bij honden bij orale doses $\geq$ 30 mg/kg. Wanneer vrouwelijke ratten het middel kregen toegediend 14 dagen voor de paring en tot en met dag 6 van de dracht, was er geen effect op de paring of op het aantal drachtige vrouwtjesratten. Bij een dosis van 60 mg/kg was bij vrouwelijke ratten sprake van aanzienlijk foetusverlies na implantatie en een kleiner aantal levende foetussen. Dit werd niet waargenomen bij doses $\leq$ 20 mg/kg.

In een onderzoek bij ratten naar pre- en postnatale ontwikkeling werd een rode vaginale afscheiding opgemerkt in de groep met 45 mg/kg/dag op dag 14 of 15 van de dracht. Bij dezelfde dosis was zowel het aantal doodgeboren jongen hoger als het aantal dat stierf tussen dag 0 en 4 postpartum. Bij de F1-nakomelingen was bij hetzelfde dosisniveau het gemiddelde lichaamsgewicht lager vanaf de geboorte tot het moment dat ze werden gedood en was het aantal nesten dat het criterium voor preputiale scheiding bereikte iets verlaagd. De F1-vruchtbaarheid werd niet beïnvloed, terwijl een verhoogd aantal resorpties en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. Het 'no observed effect level' (NOEL) voor zowel de moederdieren als de F1-generatie was 15 mg/kg/dag (één vierde van de maximale humane dosis van 800 mg).

Imatinib was teratogeen bij ratten wanneer het werd toegediend tijdens de organogenese in doses ≥ 100 mg/kg, ongeveer gelijk aan de maximale klinische dosis van 800 mg/dag, gebaseerd op het lichaamsoppervlak. Teratogene effecten waren onder meer exencefalie of encefalokèle, ontbrekende/gereduceerde frontale botten en ontbrekende pariëtale botten. Deze effecten werden niet waargenomen bij doses ≤ 30 mg/kg.

Er werden geen nieuwe doelorganen geïdentificeerd in het toxicologische onderzoek naar de ontwikkeling van jonge ratten (dag 10 tot 70 postpartum) ten opzichte van de bekende doelorganen bij volwassen ratten In het toxicologische onderzoek bij jonge ratten werden effecten op groei, vertraging in de vaginale opening en preputiale scheiding waargenomen bij ongeveer 0,3 tot 2 keer de gemiddelde pediatrische blootstelling bij de hoogste aanbevolen dosis van 340 mg/m^2. Verder werd er mortaliteit waargenomen bij jonge dieren (rond de periode van spenen) bij ongeveer 2 keer de gemiddelde pediatrische blootstelling bij de hoogste aanbevolen dosis van 340 mg/m^2.

In het 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoek bij ratten resulteerde de toediening van 15, 30 en 60 mg/kg/dag imatinib in een statistisch significante afname van de levensduur van mannetjes bij 60 mg/kg/dag en vrouwtjes bij ≥ 30 mg/kg/dag. Histopathologisch onderzoek van dode dieren liet zien dat cardiomyopathie (beide geslachten), chronische progressieve nefropathie (vrouwtjes) en preputiale klierpapillomen de belangrijkste oorzaken waren van overlijden 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 de non-glandulaire maag.

Papilloom/carcinoom van de preputiale/clitorale klier werd waargenomen vanaf 30 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,5 of 0,3 keer de humane dagelijkse blootstelling vertegenwoordigt (gebaseerd op de AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 0,4 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op de AUC) bij 340 mg/m^2/dag. Het 'no observed effect level' (NOEL) was 15 mg/kg/dag. Nieradenomen/carcinomen, urineblaas- en urethrapapillomen, adenocarcinomen van de dunne darm, bijschildklieradenomen, benigne en maligne medullaire tumoren van de bijnieren en de 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 de AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag en 1,2 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m^2/dag. Het 'no observed effect level' (NOEL) was 30 mg/kg/dag.

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

Niet-neoplastische laesies die niet waren geïdentificeerd in eerdere preklinische onderzoeken, waren het cardiovasculaire stelsel, de pancreas, de endocriene organen en het gebit. De belangrijkste veranderingen waren onder meer cardiale hypertrofie en dilatatie, bij sommige dieren resulterend in tekenen van hartinsufficiëntie.

De werkzame stof imatinib vormt een milieurisico voor sedimentorganismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:
Microkristallijne cellulose
Crospovidon (type A)
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tabletomhulling:
IJzeroxide, rood (E 172)
IJzeroxide, geel (E 172)
Macrogol 4000
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten
Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De filmomhulde tabletten zijn verpakt in PVC/aluminium blisterverpakkingen of PVC/PE/PVDC/aluminium blisterverpakkingen en zijn in een doos gestoken.

Verpakkingsgrootten:
Imatinib Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten
20, 30, 50, 60, 80, 90 en 120 filmomhulde tabletten.

Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten
10, 30, 50, 60, 80 en 90 filmomhulde tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz nv/sa
Hermeslaan 1H
1831 Machelen

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

Imatinib Sandoz 100 mg filmomhulde tabletten: BE483715
Imatinib Sandoz 400 mg filmomhulde tabletten: BE483724

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2015
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 3 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING/GOEDKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 01/2026
Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026