

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib medac 100 mg harde capsules  
Imatinib medac 400 mg harde capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Imatinib medac 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).

### Imatinib medac 400 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).

### Hulpstof met bekend effect:

#### Imatinib medac 100 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 12,518 mg lactosemonohydraat.

#### Imatinib medac 400 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 50,072 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule

### Imatinib medac 100 mg harde capsules

Harde capsules met oranje huls en dop, maat "3".

### Imatinib medac 400 mg harde capsules

Harde capsules caramellekeurige huls en dop, maat "00".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Imatinib medac is geïndiceerd voor de behandeling van

- pediatrie patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (bcr-abl) positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML), voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijnsbehandeling wordt beschouwd.
- pediatrie patiënten met Ph+ CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratiefase.
- volwassen en pediatrie patiënten met Ph+ CML in blastaire crisis,
- volwassen patiënten en pediatrie patiënten et nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) geïntegreerd met chemotherapie,
- volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL als monotherapie.
- volwassen patiënten met myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten (MDS/MPD) geassocieerd met herschikkingen van het platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gen,

- volwassen patiënten met hypereosinofiel syndroom (HES) in een gevorderd stadium en/of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met FIP1L1-PDGFR $\alpha$  herschikking.
- volwassen patiënten met niet-reseceerbaar dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met terugkerende en/of gemetastaseerde DFSP die niet in aanmerking komen voor chirurgie.

Het effect van imatinib op het resultaat van beenmergtransplantatie is niet vastgesteld.

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

#### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

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

Voor doses van 400 mg en hoger (zie de onderstaande doseringsaanbeveling) is een capsule van 400 mg (niet deelbaar) beschikbaar.

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

Voor patiënten die de capsules niet kunnen inslikken (bijv. pediatrische patiënten), mag de inhoud opgelost worden in een glas niet-bruisend mineraalwater of appelsap.

##### Dosering voor CML bij volwassen patiënten

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

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

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

##### Dosering voor CML bij pediatrische patiënten

De dosering voor pediatrische patiënten dient gebaseerd te zijn op de lichaamsoppervlakte ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). De dosis van  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  per dag wordt aanbevolen voor pediatrische patiënten in de chronische fase van CML en de acceleratiefase van CML (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden). Acceleratiefase is een tussenfase tussen de chronische fase en het begin van de blastaire crisis; het wordt gezien als de eerste manifestatie van resistentie tegen therapie. De behandeling kan gegeven worden als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis verdeeld worden over twee toedieningen – één 's morgens en één '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.

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

#### Dosering voor Ph+ ALL bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten met Ph+ ALL.

Hematologen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van deze ziekte dienen toezicht te houden op alle behandelingsfasen van de therapie.

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

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

#### Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen

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

#### Dosering voor MDS/MPD bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis 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 mediane behandelingsduur 47 maanden (24 dagen - 60 maanden).

#### Dosering voor HES/CEL bij volwassen patiënten

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

Dosisverhogingen van 100 mg naar 400 mg mogen worden overwogen in afwezigheid van bijwerkingen als evaluaties een onvoldoende respons op de behandeling aantonen.

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

### Dosering voor DFSP bij volwassen patiënten

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

### Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen in alle indicaties voor volwassenen en pediatrische patiënten

#### *Niet-hematologische bijwerkingen*

Indien een ernstige niet-hematologische bijwerking ontstaat door het gebruik van imatinib, moet de behandeling onderbroken worden totdat de bijwerking verdwenen is. Hierna kan de behandeling hervat worden, zoals voorgeschreven afhankelijk van de oorspronkelijke ernst van de bijwerking.

Indien verhogingen van bilirubine  $>3$  x de “institutional upper limit of normal (IULN)” of van levertransaminasen  $>5$  x IULN optreden, moet gestopt worden met imatinib tot de bilirubinewaarden tot een niveau  $<1,5$  x IULN zijn teruggekeerd en de transaminasewaarden tot  $<2,5$  x IULN. De behandeling met imatinib mag dan voortgezet worden met een gereduceerde dagelijkse dosis.

Bij volwassenen dient de dosis gereduceerd te worden van 400 mg tot 300 mg of van 600 mg tot 400 mg of van 800 mg tot 600 mg, en bij pediatrische patiënten van 340 mg tot 260 mg/m<sup>2</sup>/dag.

#### *Hematologische bijwerkingen*

Dosisvermindering of stopzetting van de behandeling vanwege ernstige neutropenie en trombocytopenie worden aanbevolen, zoals aangeduid in onderstaande tabel.

Dosisaanpassingen in geval van neutropenie en trombocytopenie:

<b>Therapeutische indicatie</b>	<b>Neutropenie- en trombocytopenie-toxiciteit</b>	<b>Doseringsaanpassing</b>
HES/CEL (startdosis 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ en/of bloedplaatjes $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Stop imatinib tot ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> en bloedplaatjes <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li><li>2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. vóór het optreden van de ernstige bijwerking).</li></ol>
Chronische fase CML, MDS/MPD (startdosis 400 mg) HES/CEL (bij dosis 400 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ en/of bloedplaatjes $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Stop imatinib tot ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> en bloedplaatjes <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li><li>2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. vóór het optreden van de ernstige bijwerking).</li><li>3. In geval van heroptreden van ANC <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> en/of bloedplaatjes <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een verminderde dosis van 300 mg.</li></ol>
Chronische fase CML bij pediatrische patiënten (bij dosis van 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ en/of bloedplaatjes $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Stop imatinib tot ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> en bloedplaatjes <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li><li>2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. vóór het optreden van de ernstige bijwerking).</li><li>3. In geval van heroptreden van ANC <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> en/of bloedplaatjes <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een verminderde dosis van 260 mg/m<sup>2</sup>.</li></ol>

Acceleratiefase CML en blastaire crisis en Ph+ ALL (startdosis 600 mg)	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>Onderzoek of de cytopenie verwant is met de leukemie (via mergaspiratie of biopsie).</li> <li>Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verminder dan de dosis van imatinib tot 400 mg.</li> <li>Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verminder verder tot 300 mg.</li> <li>Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib totdat ANC ≥1 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥20 x 10<sup>9</sup>/l, hervat daarna de behandeling met 300 mg.</li> </ol>
Acceleratiefase CML en blastaire crisis bij pediatrie patiënten (startdosis 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>Onderzoek of de cytopenie verwant is met de leukemie (via merg-aspiratie of biopsie).</li> <li>Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verminder dan de dosis van imatinib tot 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verminder verder tot 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib totdat ANC ≥1 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥20 x 10<sup>9</sup>/l, hervat daarna de behandeling met 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (met een dosis van 800 mg)	ANC <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l en/of bloedplaatjes <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>Stop imatinib totdat ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>Hervat de imatinib behandeling met 600 mg.</li> <li>In geval van heroptreden van ANC &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l en/of bloedplaatjes &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een verlaagde dosis van 400 mg.</li> </ol>
ANC = absolute neutrophil count		
<sup>a</sup> optredend na tenminste 1 maand behandeling		

### Speciale patiëntgroepen

*Gebruik bij pediatrie patiënten:* Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 2 jaar met CML en bij kinderen jonger dan 1 jaar met Ph+ ALL (zie rubriek 5.1). De ervaring bij kinderen met MDS/MPD en DFSP is zeer beperkt. Er is geen ervaring met pediatrie patiënten of jongeren jonger dan 18 jaar met HES/CEL.

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

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

Leverfunctiestoornis classificatie:

Leverfunctiestoornis	Leverfunctietests
Mild	Totaal bilirubine: = 1,5 ULN AST: >ULN (kan normaal zijn of <ULN indien totaal bilirubine >ULN is)
Matig	Totaal bilirubine: >1,5–3,0 ULN AST: elke waarde
Ernstig	Totaal bilirubine: >3–10 ULN AST: elke waarde

ULN = bovenlimiet van normaal voor de instelling

AST = aspartaat aminotransferase

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

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

#### Wijze van toediening

Om het risico van maagdarimirritaties te voorkomen dient de voorgeschreven dosis oraal tijdens een maaltijd met een groot glas water te worden toegediend. Doses van 400 mg of 600 mg dienen eenmaal daags te worden toegediend, terwijl een dagelijkse dosis van 800 mg als tweemaal daags 400 mg, in de ochtend en in de avond, dient te worden toegediend.

Voor patiënten die geen capsules kunnen inslikken (bijv. pediatrische patiënten), mag de inhoud opgelost worden in een glas niet-bruisend mineraalwater of appelsap.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er bestaat een kans op geneesmiddeleninteracties wanneer imatinib wordt toegediend samen met andere geneesmiddelen. Voorzichtigheid is geboden wanneer imatinib wordt ingenomen met protease-inhibitoren, azool-antimycotica, bepaalde macroliden (zie rubriek 4.5), CYP3A4-substraten met een smal therapeutisch venster (bijv. ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, kinidine) of warfarine en andere coumarine-derivaten (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van imatinib en geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (bv. dexamethason,

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

#### Hypothyreoïdie

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

#### Hepatotoxiciteit

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

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

#### Vochtophoping

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

#### Patiënten met een hartaandoening

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

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

Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten met PDGFR-gen herschikkingen kunnen worden geassocieerd met hoge eosinofielconcentraties. Onderzoek door een cardioloog, het maken van een echocardiogram en de bepaling van serum troponine moeten daarom worden overwogen bij patiënten met HES/CEL, en bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met hoge eosinofielconcentraties, voordat imatinib wordt ingenomen. Als één van beide afwijkt, dienen een vervolfbezoek aan de cardioloog en het profylactisch gebruik van systemische steroïden



(1-2 mg/kg) gedurende één tot twee weken gelijktijdig met imatinib te worden overwogen bij de start van de behandeling.

#### Gastro-intestinale hemorrhagie

In de studie bij patiënten met niet-resecteerbare en/of gemetastaseerde GIST, werden zowel gastro-intestinale als intra-tumorale hemorrhagieën gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Op basis van de beschikbare gegevens werden geen predisponerende factoren (bijv. tumorgrootte, tumorlocatie, coagulatiestoornissen) geïdentificeerd waardoor patiënten met GIST een hoger risico voor een van beide typen hemorrhagie zouden hebben. Aangezien toegenomen vascularisatie en neiging tot bloeden deel uitmaken van de aard en het klinische verloop van GIST, dienen de standaardgebruiken en -procedures voor het monitoren en behandelen van hemorrhagie bij alle patiënten te worden toegepast.

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

#### Tumorlysisyndroom

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

#### Laboratoriumtesten

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

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

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

#### Hepatitis B-reactivering

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

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

Langetermijnbehandeling met imatinib kan gepaard gaan met een klinisch significante afname van de nierfunctie. De nierfunctie moet daarom worden gecontroleerd voor de start met imatinibtherapie en moet nauwgezet worden opgevolgd gedurende de behandeling, vooral bij patiënten met risicofactoren voor nierinsufficiëntie. Als nierinsufficiëntie wordt waargenomen, moet een geschikt behandelplan worden ingesteld in overeenstemming met de standaard behandelingsrichtlijnen.

#### Pediatrische patiënten

Er zijn gevallen van groeivertraging gemeld bij pediatrische patiënten en jonge adolescenten die imatinib kregen. In een observationele studie in de pediatriese 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. Een nauwlettende opvolging van de groei van pediatriese patiënten die met imatinib worden behandeld, is aanbevolen (zie rubriek 4.8).

#### Lactose

Imatinib medac bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose-intolerantie, de Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

#### Werkzame stoffen die de plasma-concentratie van imatinib kunnen verlagen

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

#### Werkzame stoffen waarvan de plasma concentratie gewijzigd kan worden door imatinib

Imatinib verhoogt de gemiddelde  $C_{max}$  en AUC van simvastatine (CYP3A4-substraat) respectievelijk 2- en 3,5-voudig, hetgeen wijst op inhibitie van CYP3A4 door imatinib. Daarom wordt voorzichtigheid aangeraden bij gelijktijdige toediening van imatinib en CYP3A4 substraten met een nauw therapeutisch venster (bv. cyclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel en kinidine).

Imatinib kan de plasmaconcentratie verhogen van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen (bv. triazolo-benzodiazepines, dihydropyridine calciumkanaal blokkers, bepaalde HMG-CoA reductase inhibitoren, bijv. statines, enz.).

Als gevolg van bekende verhoogde risico's op bloeding in verband met het gebruik van imatinib (bijv. bloeding), dienen patiënten die anti-coagulatie nodig hebben, heparine met laag moleculair gewicht of standaard heparine te krijgen in plaats van coumarinederivaten zoals warfarine.

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

*In vitro* inhibeert imatinib paracetamol O-glucuronidering met een  $K_i$  waarde van 58,5 micromol/l. *In vivo* is deze remming niet waargenomen na toediening van 400 mg imatinib en 1000 mg paracetamol. Hogere doses imatinib en paracetamol zijn niet onderzocht. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer imatinib en hoge doses paracetamol gelijktijdig worden gebruikt.

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

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

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling.

#### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

### Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet beïnvloed (zie rubriek 5.3). Studies bij patiënten die imatinib krijgen en het effect ervan op vruchtbaarheid en gametogenese zijn niet uitgevoerd. Patiënten die zich zorgen maken over hun vruchtbaarheid tijdens een behandeling met imatinib moeten hun arts raadplegen.

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Patiënten met maligne tumoren in gevorderde stadia kunnen verscheidene verwarrende medische aandoeningen hebben die de bepaling van causaliteit van bijwerkingen moeilijk maken als gevolg van de verscheidenheid aan symptomen in relatie tot de onderliggende ziekte, de progressie ervan en de gelijktijdige toediening van verschillende geneesmiddelen.

In klinische onderzoeken bij CML werd het stopzetten van het studiegeneesmiddel voor bijwerkingen die gerelateerd waren aan de behandeling gezien bij 2,4 % van de nieuw gediagnosticeerde patiënten, 4 % van de patiënten in de late chronische fase na falen van interferon therapie, 4 % van de patiënten in de acceleratiefase na falen van interferon therapie en 5 % van de patiënten in de blastaire crisis na falen van interferon therapie. Bij GIST werd gestopt met het studiegeneesmiddel voor bijwerkingen in relatie tot imatinib bij 4 % van de patiënten. De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij alle indicaties, met twee uitzonderingen. Er werd meer myelosuppressie gezien bij CML patiënten dan bij GIST, wat waarschijnlijk te wijten is aan de onderliggende ziekte. In de studie bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST, ondervonden 7 (5 %) patiënten CTC-graad 3/4 gastro-intestinale (GI) bloedingen (3 patiënten), intra-tumorale bloedingen (3 patiënten) of beide (1 patiënt). GI-tumorlocaties kunnen de bron zijn geweest van de GI-bloedingen (zie rubriek 4.4). GI- en tumorale bloedingen kunnen ernstig en soms fataal zijn. De meest vaak gerapporteerde ( $\geq 10$  %) geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen in beide gevallen waren lichte misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, spierpijn, spierkrampen en rash. Oppervlakkige oedemen werden in alle studies vaak waargenomen en werden hoofdzakelijk beschreven als periorbitale oedemen of oedeem van de onderste ledematen. Deze oedemen waren echter zelden ernstig en kunnen behandeld worden met diuretica of andere ondersteunende maatregelen of door de dosis van imatinib te verlagen.

Wanneer imatinib werd gecombineerd met hoge dosis chemotherapie bij Ph<sup>+</sup> ALL patiënten, werd voorbijgaande levertoxiciteit in de vorm van transaminaseverhoging en hyperbilirubinemie

waargenomen. Rekening houdend met de beperkte veiligheidsdatabank, zijn de bijwerkingen tot nu toe gemeld bij kinderen in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel bij volwassen patiënten met Ph+ ALL. De veiligheidsdatabank voor kinderen met Ph+ ALL is erg beperkt. Toch zijn er geen nieuwe veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

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

Er waren geen speciale veiligheidsbevindingen in pediatrische klinische onderzoeken.

#### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die vaker gemeld zijn dan een enkel geïsoleerd geval worden hieronder opgesomd volgens de systeem orgaan klasse en volgens frequentie. Frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende afspraak: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Bijwerkingen en hun frequenties zijn gemeld in Tabel 1.

**Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm**

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitis, pneumonie <sup>1</sup> , sinusitis, cellulitis, infectie van de bovenste luchtwegen, influenza, urineweginfectie, gastro-enteritis, sepsis
<i>Zelden:</i>	Schimmelinfectie
<i>Niet bekend:</i>	Hepatitis B-reactivering*
<b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b>	
<i>Zelden:</i>	Tumorlyssyndroom
<i>Niet bekend:</i>	Tumorbloeding/tumornecrose*
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
<i>Niet bekend:</i>	Anafylactische shock*
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Vaak:</i>	Pancytopenie, febriële neutropenie
<i>Soms:</i>	Trombocytemie, lymfopenie, beenmergdepressie, eosinofilie, lymfadenopathie
<i>Zelden:</i>	Hemolytische anemie
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
<i>Vaak:</i>	Anorexie
<i>Soms:</i>	Hypokaliëmie, toegenomen eetlust, hypofosfatemie, verminderde eetlust, dehydratie, jicht, hyperurikemie, hypercalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie
<i>Zelden:</i>	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	
<i>Vaak:</i>	Slapeloosheid

<i>Soms:</i>	Depressie, verminderd libido, angstgevoel
<i>Zelden:</i>	Toestand van verwarring
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Hoofdpijn <sup>2</sup>
<i>Vaak:</i>	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie
<i>Soms:</i>	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornissen, ischias, restless legs-syndroom, tremor, hersenbloeding
<i>Zelden:</i>	Verhoogde intracranieële druk, convulsies, optische neuritis
<i>Niet bekend:</i>	Cerebraal oedeem*
<b>Oogaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Ooglidooedeem, verhoogde tranenvloed, conjunctivale bloeding, conjunctivitis, droge ogen, troebel zicht
<i>Soms:</i>	Oogirritatie, oogpijn, orbitaal oedeem, sclerale bloeding, retinale bloeding, blefaritis, maculair oedeem
<i>Zelden:</i>	Cataract, glaucoom, papiloedeem
<i>Niet bekend:</i>	Vitreale bloeding*
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
<b>Hartaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Hartkloppingen, tachycardie, congestief hartfalen <sup>3</sup> , longoedeem
<i>Zelden:</i>	Aritmieën, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardiale effusie
<i>Niet bekend:</i>	Pericarditis*, harttamponade*
<b>Bloedvataandoeningen<sup>4</sup></b>	
<i>Vaak:</i>	Blozen, bloedingen
<i>Soms:</i>	Hypertensie, bloeduitstorting, subduraal hematoom, perifere koudegevoel, hypotensie, Raynaud-fenomeen
<i>Niet bekend:</i>	Trombose/embolie*
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Dyspnoe, neusbloeding, hoest
<i>Soms:</i>	Pleurale effusie <sup>5</sup> , faryngolaryngeale pijn, keelontsteking
<i>Zelden:</i>	Pleuritische pijn, longfibrose, pulmonaire hypertensie, longbloeding
<i>Niet bekend:</i>	Acuut respiratoir falen <sup>11*</sup> , interstitiële longaandoening*
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn <sup>6</sup>
<i>Vaak:</i>	Flatulentie, opgezwollen buik, gastro-oesofageale reflux, constipatie, droge mond, gastritis
<i>Soms:</i>	Stomatitis, zweren in de mond, gastro-intestinale bloeding <sup>7</sup> , oprisping, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, haematemesis, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
<i>Zelden:</i>	Colitis, ileus, chronische darmontstekingen
<i>Niet bekend:</i>	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, “gastric antral vascular ectasia” (GAVE)*
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
<i>Vaak:</i>	Verhoogde leverenzymen
<i>Soms:</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht
<i>Zelden:</i>	Leverfalen <sup>8</sup> , levernecrose
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczeem/rash
<i>Vaak:</i>	Pruritus, gelaatsoedeem, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, lichtovergevoelighedsreactie
<i>Soms:</i>	Pustulaire rash, kneuzing, toegenomen zweten, urticaria, blauwe plekken, verhoogde neiging tot kneuzingen, hypotrichosis, hypopigmentatie van de

	huid, exfoliatieve dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechieën, psoriasis, purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties
<i>Zelden:</i>	Acute febriële neutrofiele dermatosis (Sweet's syndroom), verkleuring van de nagels, angioneurotisch oedeem, vesiculaire rash, erythema multiforme, leukocytoclastische vasculitis, Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<i>Niet bekend:</i>	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom*, lichenoïde keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Spierspasme en krampen, pijn van de skeletspieren met inbegrip van myalgie <sup>9</sup> , artralgie, botpijn <sup>10</sup>
<i>Vaak:</i>	Zwelling van de gewrichten
<i>Soms:</i>	Stijfheid van gewrichten en spieren
<i>Zelden:</i>	Spierzwakte, artritis, rabdomyolyse/myopathie
<i>Niet bekend:</i>	Avasculaire necrose/heupnecrose*, groeivertraging bij kinderen*
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde urinaire frequentie
<i>Niet bekend:</i>	Chronisch nierfalen
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
<i>Soms:</i>	Gynaecomastie, erectiele disfunctie, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, vergroting van de borst, scrotumoedeem
<i>Zelden:</i>	Hemorragische corpus luteum/hemorragische ovariumcyste
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Vochtretentie en oedeem, moeheid
<i>Vaak:</i>	Zwakke, koorts, anasarca, koude rillingen, koortsrillingen
<i>Soms:</i>	Pijn op de borst, malaise
<b>Onderzoeken</b>	
<i>Zeer vaak:</i>	Gewichtstoename
<i>Vaak:</i>	Gewichtsafname
<i>Soms:</i>	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcreatinefosfokinase, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed
<i>Zelden:</i>	Verhoogd bloedamylase

\* Deze reactietypes zijn met name meldingen uit postmarketingervaring met Imatinib medac. Deze omvatten zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies, de "expanded access" programma's, klinische farmacologiestudies en explorerende studies voor niet-geregistreerde indicaties. Omdat deze bijwerkingen zijn gemeld in een populatie met onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causaal verband met imatinibblootstelling vast te stellen.

- 1) Pneumonie werd het meest gemeld bij patiënten met getransformeerde CML en bij patiënten met GIST. Getransformeerde CML is de fase van de ziekte na progressie uit chronische fase naar acceleratiefase (AP) of blastaire crisis (BC).
- 2) Hoofdpijn kwam het meest voor bij GIST-patiënten.
- 3) Op patiënt-jaarbasis werden meer cardiale voorvallen met inbegrip van congestief hartfalen waargenomen bij patiënten met getransformeerde CML dan bij patiënten met chronische CML.
- 4) Blozen kwam het vaakst voor bij GIST-patiënten en bloeding (hematoom, hemorragie) werden het meest gemeld bij patiënten met GIST en met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC).
- 5) Pleurale effusie werd vaker gemeld bij patiënten met GIST en bij patiënten met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC) dan bij patiënten met chronische CML.
- 6+7) Buikpijn en gastro-intestinale hemorragie werden het vaakst waargenomen bij GIST-patiënten.
- 8) Een aantal fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose zijn gemeld.

- 9) Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
- 10) Pijn van de skeletspieren en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij GIST-patiënten.
- 11) Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

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

### Abnormale laboratoriumtesten

#### *Hematologie*

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

De meest frequent gerapporteerde toxiciteiten bij pediatrische CML-patiënten waren graad 3 of 4 cytopeniën waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie. Deze treden in het algemeen op binnen de eerste paar maanden van de therapie.

In de studie bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST, werd graad 3 en 4 anemie gerapporteerd bij respectievelijk 5,4 % en 0,7 % van de patiënten en bij tenminste een aantal van deze patiënten zou dit gerelateerd kunnen zijn aan gastro-intestinale of intra-tumorale bloeding. 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 afnames in witte bloedcellen (WBC) en neutrofielentellingen traden voornamelijk op tijdens de eerste zes weken van de behandeling, met waarden die daarna relatief stabiel bleven.

#### *Biochemie*

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

Er zijn gevallen van cytolytische en cholestatische hepatitis en leverfalen geweest; in sommige van deze gevallen was dit fataal, waaronder één patiënt op hoge dosis 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er is beperkte ervaring met doses hoger dan de aanbevolen therapeutische dosis. Geïsoleerde gevallen van imatinib overdosering zijn gemeld, zowel spontaan als in de literatuur.

In het geval van overdosering dient de patiënt te worden geobserveerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. In het algemeen was de gemelde uitkomst van deze gevallen “verbeterd” of “hersteld”. Gebeurtenissen die gemeld zijn bij een afwijkend dosisbereik zijn als volgt:

### Volwassen patiënten

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

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

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

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

### Pediatrische patiënten

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: proteïne kinase inhibitor, ATC-code: L01XE01

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacodynamische effecten

Imatinib is een proteïne kinase inhibitor die op krachtige wijze het Bcr-Abl tyrosine kinase inhibeert zowel op *in vitro*, als op cellulair en *in vivo* niveau. De verbinding inhibeert op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose zowel bij Bcr-Abl positieve cellijnen als bij “verse” leukemische

cellen van Philadelphia chromosoom positieve CML- en ALL-patiënten.

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

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

#### Klinische studies bij chronische myeloïde leukemie

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

Een uitgebreide, internationale, open-label, niet-gecontroleerde fase II-studie werd uitgevoerd bij patiënten met Philadelphia chromosoom positieve (Ph+) CML in de blastaire crisisfase van de ziekte. In de klinische studie was 38 % van de patiënten  $\geq 60$  jaar oud en was 12 % van de patiënten  $\geq 70$  jaar oud.

Bovendien werden pediatrie patiënten behandeld in twee fase I-studies en één fase II-studie.

*Myeloïde blastaire crisis:* 260 patiënten met myeloïde blastaire crisis werden in de studie opgenomen. 95 (37 %) van hen had eerder chemotherapie gekregen voor de behandeling van ofwel de acceleratiefase of de blastaire crisis (“voorbehandelde patiënten”) terwijl 165 (63 %) van hen deze therapie niet had gekregen (“onbehandelde patiënten”). De eerste 37 patiënten startten met 400 mg, het protocol werd daarna gewijzigd om hogere doseringen toe te staan en de overgebleven 223 patiënten startten met 600 mg.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de mate van hematologische respons, uitgedrukt als een complete hematologische respons, geen bewijzen van leukemie (dit is klaring van blasten van het merg en het bloed, maar zonder volledig perifeer bloedherstel zoals bij complete respons), of als een terugkeer naar de chronische fase van CML. Bij deze studie bereikte 31 % van de patiënten een hematologische respons (36 % van de onbehandelde patiënten en 22 % van de voorbehandelde patiënten). De mate van respons was eveneens groter 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.

**Tabel 2 Respons bij CML studie bij volwassenen**

	Studie 0102 38-maands gegevens Myeloïde blastaire crisis (n=260)
	% van de patiënten (BI <sub>95</sub> %)
Hematologische respons <sup>1</sup>	31 % (25,2–36,8)
Complete hematologische respons (CHR)	8 %
Geen bewijzen van leukemie (NEL)	5 %
Terugkeer naar chronische fase (RTC)	18 %
Belangrijke cytogenetische respons <sup>2</sup>	15 % (11,2–20,4)

Complete	7 %
(Bevestigd <sup>3</sup> ) [95 %BI]	(2 %) [0,6–4,4]
Partiële	8 %
<p><sup>1</sup> <b>Hematologische respons criteria (elke respons te bevestigen na ≥4 weken):</b>          CHR: In studie 0102 [ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, bloedplaatjes ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, geen bloed blasten, BM blasten &lt;5 % en geen extramedullaire ziekte]          NEL Zelfde criteria als voor CHR maar ANC ≥1 x 10<sup>9</sup>/l en bloedplaatjes ≥20 x 10<sup>9</sup>/l          RTC &lt;15 % blasten BM en PB, &lt;30 % blasten+promyelocyten in BM en PB, &lt;20 % basofielen in PB, geen andere extramedullaire ziekte dan milt en lever.          BM = beenmerg, PB = perifereer bloed</p> <p><sup>2</sup> <b>Cytogenetische respons criteria:</b>          Een belangrijke respons combineert zowel de complete als de partiële respons: complete (0 % Ph+ metafases), partiële (1–35 %)</p> <p><sup>3</sup> Complete cytogenetische respons, bevestigd door een tweede cytogenetische beenmerg-evaluatie uitgevoerd tenminste 1 maand na het initiële beenmergonderzoek.</p>	

*Lymfoïde blastaire crisis:* een beperkt aantal patiënten werd in fase I-studies ingesloten (n=10). Het aantal met een hematologische respons met een tijdsduur van 2–3 maanden was 70 %.

*Pediatische patiënten:* Een totaal van 26 patiënten jonger dan 18 jaar met ofwel chronische fase CML (n=11) of CML in blastaire crisis of Ph+ acute leukemieën (n = 15) werd ingesloten in een dosis-oplopende fase I-studie. Dit was een populatie van zwaar voorbehandelde patiënten, aangezien 46 % voorafgaande BMT had ondergaan en 73 % een voorafgaande multi-agens chemotherapie. De patiënten werden behandeld met imatinib doses van 260 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 7) en 570 mg/m<sup>2</sup>/dag (n = 5). Van de 9 patiënten met chronische fase CML voor wie cytogenetische gegevens beschikbaar waren, verkregen er respectievelijk 4 (44 %) en 3 (33 %) een complete en partiële cytogenetische respons, met een MCyR van 77 %.

In totaal 51 pediatische patiënten met nieuw gediagnosticeerde en onbehandelde CML in de chronische fase werden geïncludeerd in een open-label, multicentra, eenarmig fase II-onderzoek. Patiënten werden behandeld met imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/dag, zonder onderbrekingen in afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit. Imatinib behandeling induceerde een snelle respons bij nieuw gediagnosticeerde pediatische 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) gezien bij 16 % voor een MCyR van 81 %. De meerderheid van de patiënten die een CCyR bereikten ontwikkelde de CCyR 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 om de resultaten in te dienen van onderzoek met imatinib in alle subgroepen van pediatische patiënten met Philadelphia chromosoom (bcr-abl translocatie)-positieve chronische myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatisch gebruik).

#### Klinische studies bij Ph+ ALL

*Nieuw gediagnosticeerd Ph+ ALL:* imatinib, gebruikt als enig middel, induceerde een significant hogere complete hematologische respons dan chemotherapie (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001) in een gecontroleerde studie (ADE10) naar imatinib versus chemotherapie inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder. Wanneer salvagetherapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht reageerden op chemotherapie, bereikten 9 (81,8 %) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect werd geassocieerd met een hogere reductie in bcr-abl transcripten bij de met imatinib behandelde patiënten in vergelijking met de chemotherapie-arm na 2 weken therapie (p = 0,02). Alle patiënten kregen imatinib en

consolidatiechemotherapie (zie Tabel 3) na inductie en de niveaus van bcr-abl transcripten waren gelijk in de twee armen na 8 weken. Zoals verwacht op basis van de studieopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons die minimale residuele ziekte hadden, een betere uitkomst hadden in termen van remissieduur ( $p=0,01$ ) en ziektevrije overleving ( $p=0,02$ ).

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

**Tabel 3 Chemotherapie gebruikt in combinatie met imatinib**

<b>Studie ADE10</b>	
Voorfase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathecaal, dag 1
Remissie-inductie	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 uur), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur) dag 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 22-25, 29-32
Consolidatietherapie I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 uur), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-20
Consolidatietherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur), dag 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur), dag 1-5
<b>Studie AAU02</b>	
Inductietherapie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicine 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg totale dosis i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22
Consolidatie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 uur), dag 1-4; Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1
<b>Studie ADE04</b>	
Voorfase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-5;

	CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1
Inductietherapie I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicine 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 6-7, 13-14
Inductietherapie II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 26-46
Consolidatietherapie	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-5; Vindesine 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1; MTX 1.5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 uur), dag 1; Etoposide 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 u) dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 uur, q 12 uur), dag 5
<b>Studie AJP01</b>	
Inductietherapie	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 uur), dag 1; Daunorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 uur), dag 1-3; Vincristine 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dag oraal
Consolidatietherapie	Alternerende chemotherapie cyclus: hoge dosis chemotherapie met MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 uur), dag 1, en Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (elke 12 uur), dag 2-3, gedurende 4 cycli
Onderhoud	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> oraal, dag 1-5
<b>Studie AUS01</b>	
Inductie-consolidatie therapie	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 uur, elke 12 uur), dag 1-3; Vincristine 2 mg i.v., dag 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 uur), dag 4; DEX 40 mg/dag op dag 1-4 en 11-14, afgewisseld met MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 uur), dag 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 uur, elke 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 maand gedurende 13 maanden
Alle behandelingen omvatten toediening van steroïden voor CNS prophylaxe.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclofosfamide; DEX: dexamethason; MTX: methotrexaat; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.:intraveneus	

*Pediatische patiënten:* In studie I2301 werden in totaal 93 pediatische, adolescente en jongvolwassen patiënten (van 1 tot 22 jaar oud) met Ph+ ALL geïncludeerd in een open-label, multicentrum, sequentiële cohort-, niet-gerandomiseerde fase III-studie en behandeld met imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Imatinib werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en vroegere start van imatinib van cohort tot cohort; cohort 1 kreeg de laagste intensiteit en cohort 5 kreeg de hoogste intensiteit van imatinib (langste duur in dagen met continue dagelijkse dosering van imatinib gedurende de eerste chemotherapiekuuren). Continue dagelijkse blootstelling aan imatinib in het begin van de behandelingskuur in combinatie met chemotherapie bij cohort 5-patiënten (n=50) verbeterde de

4-jaars voorvalvrije overleving (event-free survival (EFS)) in vergelijking met historische controles (n=120), die standaard chemotherapie kregen zonder imatinib (respectievelijk 69,6 % vs. 31,6 %). De geschatte 4-jaars OS bij cohort 5-patiënten was 83,6 % in vergelijking met 44,8 % bij historische controles. 20 van de 50 (40 %) patiënten in cohort 5 kregen een hematopoëtische stamceltransplantatie.

**Tabel 4 Chemotherapieregime gebruikt in combinatie met imatinib in studie I2301**

Consolidatie blok 1 (3 weken)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dosis q3h, x 8 doses/dag, i.v.): dagen 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 6-15 of tot ANC >1500 post nadir IT Methotrexaat (aangepast voor de leeftijd): ENKEL op dag 1 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 8, 15
Consolidatie blok 2 (3 weken)	Methotrexaat (5 g/m <sup>2</sup> gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> na 36 uur, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dosis q12h x 4, i.v.): dagen 2 en 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 4-13 of tot ANC >1500 post nadir
Reïnductie blok 1 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dag bolus, i.v.): dagen 1 en 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dosis q12h x 4 doses, i.v.): dagen 3 en 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 1-7 en 15-21
Intensivering blok 1 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m <sup>2</sup> gedurende 24 uur, i.v.): dagen 1 en 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> na 36 uur, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2, 3, 16 en 17 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 27-36 of tot ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): dagen 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): dag 44
Reïnductie blok 2 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dag bolus, i.v.): dagen 1 en 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dosis q12h x 4 doses, iv): dagen 3 en 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 1-7 en 15-21
Intensivering blok 2 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m <sup>2</sup> gedurende 24 uur, i.v.): dagen 1 en 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> na 36 uur, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2, 3, 16 en 17 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 27-36 of tot ANC >1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): dagen 43, 44

	L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): dag 44
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> na 36 uur, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 8-28 Methotrexaat (20 mg/m <sup>2</sup> /week, PO): dagen 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dagen 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dagen 29-33 MESNA i.v.: dagen 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 34-43
Onderhoud (8-wekencycli) Cyclus 5	Craniale bestraling (alleen Blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die bij diagnose CNS1 en CNS2 zijn 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die bij diagnose CNS3 zijn VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 11-56 (geen 6-MP toedienen gedurende de 6-10 dagen van craniale bestraling, te beginnen op dag 1 van Cyclus 5. Start 6-MP de 1 <sup>ste</sup> dag na het afronden van de craniale bestraling.) Methotrexaat (20 mg/m <sup>2</sup> /week, PO): dagen 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dag, PO): dagen 1-56 Methotrexaat (20 mg/m <sup>2</sup> /week, PO): dagen 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

#### Klinische studies bij MDS/MPD

Ervaring met imatinib bij deze indicatie is zeer beperkt en is gebaseerd op hematologische en

cytogenetische responscijfers. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of toegenomen overleving aantonen. Eén open label, multicentra, fase II klinisch onderzoek (studie B2225) werd uitgevoerd, waarin imatinib werd onderzocht bij verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. Deze studie omvatte 7 patiënten met MDS/MPD, die werden behandeld met 400 mg imatinib per dag. Drie patiënten hadden een complete hematologische respons (CHR) en één patiënt had een partiële hematologische respons (PHR). Ten tijde van de oorspronkelijke analyse ontwikkelden drie van de vier patiënten met gedetecteerde PDGFR-gen herschikkingen een hematologische respons (2 CHR en 1 PHR). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 20 tot 72 jaar.

Een observationele registratie (studie L2401) werd uitgevoerd om veiligheids- en werkzaamheidsgegevens op lange termijn te verzamelen bij patiënten met myeloproliferatieve neoplasmen met PDGFR- $\beta$ -herschikking die behandeld werden met Imatinib medac. De 23 patiënten die opgenomen werden in dit register kregen een mediane dagelijkse dosis Imatinib medac 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 %).

Bovendien werden nog eens 24 patiënten met MDS/MPD vermeld in 13 publicaties. 21 patiënten werden behandeld met 400 mg imatinib per dag, terwijl de andere 3 patiënten lagere doses kregen. Bij elf patiënten werd PDGFR-gen herschikkingen gevonden, 9 van hen bereikten een CHR en 1 een PHR. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 79 jaar. In een recente publicatie wees de bijgewerkte informatie van 6 van deze 11 patiënten uit dat al deze patiënten in cytogenetische remissie bleven (bereik 32-38 maanden). In dezelfde publicatie werden langetermijn follow-up gegevens van 12 MDS/MPD patiënten met PDGFR-gen herschikkingen gemeld (5 patiënten van studie B2225). Deze patiënten kregen imatinib gedurende een mediaan van 47 maanden (bereik 24 dagen-60 maanden). Bij 6 van deze patiënten is de follow-up nu langer dan 4 jaar. Elf patiënten bereikten snel CHR; bij tien was sprake van complete verdwijning van cytogenetische afwijkingen en een verlaging of verdwijning van fusietranscripten zoals gemeten met RT-PCR. De hematologische en cytogenetische responsen bleven gehandhaafd gedurende een mediaan van 49 maanden (bereik 16-60) respectievelijk 47 maanden (bereik 16-59). De algehele overleving is 65 maanden sinds de diagnose (bereik 25-234). Imatinib toediening aan patiënten zonder de genetische translocatie resulteerde in het algemeen niet in een verbetering.

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrie patiënten met MDS/MPD. In 4 publicaties werden 5 gevallen gerapporteerd van MDS/MPD in samenhang met herschikkingen van het PDGFR-gen. De patiënten waren 3 maanden tot 4 jaar oud en imatinib werd gegeven in een dosering van 50 mg dagelijks of in een dosering van 92,5 tot 340 mg/m<sup>2</sup> dagelijks. Bij alle patiënten werden een volledige hematologische respons, een cytogenetische respons en/of een klinische respons verkregen.

#### Klinische studies bij HES/CEL

Eén open label, multicentra, fase II klinisch onderzoek (studie B2225) werd uitgevoerd waarin imatinib werd getest bij verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. In deze studie werden 14 patiënten met HES/CEL behandeld met 100 mg tot 1.000 mg imatinib per dag. Nog eens 162 patiënten met HES/CEL, vermeld in 35 gepubliceerde case reports en case series, kregen imatinib in een dosis van 75 mg tot 800 mg per dag. Cytogenetische afwijkingen werden beoordeeld bij 117 van de totale



populatie van 176 patiënten. Bij 61 van deze 117 patiënten werd FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusie kinase vastgesteld. Nog eens vier HES patiënten in andere 3 gepubliceerde rapporten bleken FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positief te zijn. Alle 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fusie kinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (bereik van 1+ tot 44+ maanden geschrapd ten tijde van de rapportage). Zoals vermeld in een recente publicatie bereikten 21 van deze 65 patiënten ook complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (bereik 13-67 maanden). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 25 tot 72 jaar. Bovendien werden verbeteringen in symptomatologie en andere orgaanfunctie afwijkingen gemeld in de case reports door de onderzoekers. Verbeteringen werden gemeld in de volgende orgaanstelsels: hart, zenuwstelsel, huid/onderhuid, ademhalingsstelsel/borstkas/mediastinum, skeletspier/bindweefsel/bloedvat, en maagdarmsstelsel.

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

#### Klinische studies bij DFSP

Eén fase II, open label, multicenter, klinisch onderzoek (studie B2225) werd uitgevoerd met 12 patiënten met DFSP die werden behandeld met 800 mg imatinib per dag. De leeftijd van de DFSP patiënten varieerde van 23 tot 75 jaar; DFSP was gemetastaseerd, lokaal recidiverend na initiële resectieve chirurgie en ongeschikt geacht voor verdere resectieve ingreep op het moment van deelname aan de studie. Het primaire bewijs van werkzaamheid was gebaseerd op objectieve responscijfers. 9 van de 12 geïncludeerde patiënten toonden een respons, 1 een complete en 8 een partiële. 3 van de partiële responders werden vervolgens ziektevrij door middel van chirurgie. De mediane behandelingsduur in studie B2225 was 6,2 maanden, met een maximale duur van 24,3 maanden. Nog eens 6 DFSP patiënten die werden behandeld met imatinib werden in 5 gepubliceerde case reports gemeld, hun leeftijd varieerde van 18 maanden tot 49 jaar. De volwassen patiënten die werden gemeld in de gepubliceerde literatuur waren behandeld met 400 mg (4 gevallen) of 800 mg (1 geval) imatinib per dag. De pediatrische patiënt ontving 400 mg/m<sup>2</sup>/dag, vervolgens verhoogd tot 520 mg/m<sup>2</sup>/dag. Vijf (5) patiënten vertoonden een respons, 3 compleet en 2 partieel. De mediane behandelingsduur in de gepubliceerde literatuur varieerde tussen 4 weken en meer dan 20 maanden. De translocatie t(17:22)[(q22;q13)], of het genproduct ervan, was aanwezig in bijna alle responders op imatinib behandeling.

Er zijn geen gecontroleerde studies uitgevoerd bij pediatrische patiënten met DFSP. In 3 publicaties werden 5 patiënten met DFSP en herschikkingen van het PDGFR-gen gerapporteerd. Het ging om pasgeborenen en patiënten tot 14 jaar oud en imatinib werd gegeven in een dosering van 50 mg dagelijks of in een dosering van 400 tot 520 mg/m<sup>2</sup> dagelijks. Bij alle patiënten werden een partiële en/of volledige respons behaald.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Farmacokinetiek van imatinib

De farmacokinetiek van imatinib is geëvalueerd over een doseringsinterval van 25 tot 1.000 mg. Plasma farmacokinetische profielen werden geanalyseerd op dag 1 en op dag 7 of dag 28; op dat moment hadden de plasma concentraties de steady state bereikt.

### Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor imatinib is 98 %. Er was een hoge interpatiënt variabiliteit in imatinib plasma AUC waarden na een orale dosis. Wanneer het middel werd gegeven met een vetrijke maaltijd was de absorptie van imatinib minimaal verminderd (11 %

verlaging van de  $C_{\max}$  en een verlenging van de  $t_{\max}$  met 1,5 uur), met een kleine reductie van de AUC (7,4 %) vergeleken met omstandigheden van vasten. Het effect van voorafgaande gastrointestinale chirurgie op de imatinibabsorptie is niet bestudeerd.

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

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

De *in vitro* resultaten tonen aan dat CYP3A4 het belangrijkste humane P450 enzym is dat de biotransformatie van imatinib katalyseert. Van een reeks van potentiële co-medicaties (paracetamol, aciclovir, allopurinol, amfotericine, cytarabine, erytromycine, fluconazol, hydroxyureum, norfloxacin, penicilline V) toonden alleen erytromycine ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) en fluconazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) een inhibitie op het metabolisme van imatinib, die een klinische betekenis kan hebben (zie rubriek 4.5).

Imatinib toonde *in vitro* aan een competitieve inhibitor te zijn voor markersubstraten voor CYP2C9, CYP2D6 en CYP3A4/5.  $K_i$  waarden in humane levermicrosomen waren respectievelijk 27, 7,5 en 7,9  $\mu$ mol/l. Maximale plasmaconcentraties van imatinib in patiënten zijn 2–4  $\mu$ mol/l, bijgevolg is een inhibitie mogelijk van het CYP2D6- en/of CYP3A4/5-gemedieerd metabolisme van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Imatinib interfereerde niet met de biotransformatie van 5-fluorouracil, maar het inhibeerde het metabolisme van paclitaxel als gevolg van een competitieve inhibitie van CYP2C8 ( $K_i = 34,7$   $\mu$ M). Deze  $K_i$  waarde is veel hoger dan de verwachte plasmawaarden van imatinib bij patiënten, bijgevolg is er geen interactie te verwachten bij de gelijktijdige toediening van ofwel 5-fluorouracil of paclitaxel en imatinib.

### Eliminatie

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

### Plasma farmacokinetiek

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers was de  $t_{1/2}$  ongeveer 18 uur, wat er op wijst dat eenmaal daagse dosering geschikt is. De verhoging van de gemiddelde AUC met verhoging van de dosis was lineair en dosis-proportioneel binnen het doseringsinterval van 25–1.000 mg imatinib na orale toediening. Er was geen verandering in de kinetiek van imatinib na herhaalde dosering, en de accumulatie bedroeg 1,5- tot 2,5-maal bij steady state bij een dosering van eenmaal daags.

### Populatie farmacokinetiek

Gebaseerd op analyse van de populatie farmacokinetiek bij CML patiënten, was er een klein effect van de leeftijd op het distributievolume (12 % verhoging bij patiënten >65 jaar). Dit verschil wordt niet als klinisch significant gezien. Het effect van het lichaamsgewicht op de klaring van imatinib is

zodanig dat voor een patiënt, die 50 kg weegt, verwacht wordt dat de gemiddelde klaring 8,5 liter per uur bedraagt, terwijl voor een patiënt, die 100 kg weegt, de klaring zal stijgen tot 11,8 liter per uur. Deze verschillen worden niet als voldoende beschouwd om een dosis aanpassing op basis van kg lichaamsgewicht te rechtvaardigen. Er is geen invloed van het geslacht op de kinetiek van imatinib.

#### Farmacokinetiek bij pediatrische patiënten

Zoals bij volwassen patiënten, werd imatinib snel geabsorbeerd na orale toediening bij pediatrische patiënten in fase I- en fase II-studies. Met een dosering bij pediatrische patiënten van 260 en 340 mg/m<sup>2</sup>/dag werd een gelijkwaardige blootstelling bereikt als met respectievelijk 400 en 600 mg bij volwassen patiënten. Uit de vergelijking van de AUC<sub>(0-24)</sub> op dag 8 en dag 1 bij het doseringsniveau van 340 mg/m<sup>2</sup>/dag bleek een 1,7-voudige geneesmiddelenaccumulatie na herhaalde eenmaal daagse toedieningen.

Op basis van 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 zoals 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/m<sup>2</sup> eenmaal per dag kregen (niet meer dan 400 mg eenmaal daags) of 340 mg/m<sup>2</sup> eenmaal per dag (niet meer dan 600 mg eenmaal daags) vergelijkbaar was met de blootstelling bij volwassen patiënten die imatinib 400 mg of 600 mg eenmaal per dag kregen.

#### Aantasting van orgaanfuncties

Imatinib en de metabolieten ervan worden niet in significante mate uitgescheiden via de nier. Patiënten met milde en matige nierfunctiestoornis blijken een hogere plasmablootstelling te hebben dan patiënten met een normale nierfunctie. De verhoging is ongeveer 1,5- tot 2-voudig, overeenkomend met een 1,5-voudige verhoging van plasma-AGP, waaraan imatinib sterk bindt. De klaring van de vrije fractie van imatinib is waarschijnlijk vergelijkbaar bij patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie, daar de nieruitscheiding slechts een ondergeschikte eliminatieroute voor imatinib vertegenwoordigt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

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

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

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

De lever was een doelorgaan bij ratten en honden. Bij beide species werden milde tot matige stijgingen van de transaminasen en lichte dalingen van cholesterol, triglyceriden, totaal proteïne en albuminespiegels waargenomen. Er werden geen histopathologische wijzigingen gezien in de lever van de rat.

Er werd een ernstige levertoxiciteit waargenomen bij honden, die gedurende 2 weken behandeld werd, met verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire necrose, necrose van de galgangen en galganghyperplasie.

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

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

Imatinib werd niet als genotoxisch beschouwd wanneer het getest werd in een *in vitro* bacteriële celtest (Ames test), een *in vitro* zoogdierenceltest (muislymfoma) en in een *in vivo* rat micronucleus test. Positief genotoxische effecten werden verkregen met imatinib in een *in vitro* zoogdierenceltest (Chinees hamsterovarium) voor clastogeniciteit (chromosoomafwijking) in de aanwezigheid van metabole activatie in een concentratie van 125 µg/ml.

Twee intermediaire producten van het productieproces, die ook aanwezig zijn in het eindproduct zijn positief voor mutagenese in de Ames test. Eén van deze intermediaire producten was ook positief in de muislymfoma test.

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

In een orale pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten, werd rode vaginale vloed opgemerkt in de 45 mg/kg/dag groep op ofwel dag 14 of dag 15 van de dracht. Bij dezelfde dosis was zowel het aantal doodgeboren jongen als het aantal dat stierf tussen postpartum dagen 0 en 4 verhoogd. In de F<sub>1</sub> nakomelingen, waren bij hetzelfde dosisniveau de gemiddelde lichaamsgewichten gereduceerd vanaf de geboorte tot het moment dat ze gedood werden en het aantal jongen dat het criterium voor preputiale scheiding haalde was licht verlaagd. F<sub>1</sub> fertiliteit was niet beïnvloed, terwijl er een verhoogd aantal resorpties en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. De “no observed effect level” (“NOEL”) voor zowel de moederdieren als de F<sub>1</sub> generatie was 15 mg/kg/dag (één vierde van de maximum humane dosis van 800 mg).

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

Er werden geen nieuwe doelorganen geïdentificeerd bij de toxicologische studie naar de ontwikkeling van jonge ratten (dag 10 tot 70 postpartum) met betrekking tot de bekende doelorganen bij volwassen ratten. In het toxicologische onderzoek bij jonge ratten werden de effecten op groei, vertraging in vaginale opening en preputiale scheiding waargenomen bij ongeveer 0,3 tot 2 keer de gemiddelde pediatrie blootstelling bij de hoogst aanbevolen dosis van

340 mg/m<sup>2</sup>. Bovendien werd mortaliteit bij jonge dieren (rond de speningsfase) waargenomen bij ongeveer 2 keer de gemiddelde pediatrie blootstelling bij de hoogste aanbevolen dosis van 340 mg/m<sup>2</sup>.

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

Papillomen/carcinomen van de preputiale/clitorale klier werden waargenomen vanaf 30 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,5 of 0,3 keer de humane dagelijkse blootstelling vertegenwoordigt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 0,4 keer de dagelijkse blootstelling bij pediatrie patiënten (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. De “no observed effects level” (“NOEL”) was 15 mg/kg/dag. Nieradenomen/carcinomen, urineblaas en urethra papillomen, adenocarcinomen van de dunne darm, bijschildklieradenomen, benigne en maligne medullaire tumoren van de bijnieren en papillomen/carcinomen van de non-glandulaire maag werden waargenomen bij 60 mg/kg/dag, wat ongeveer 1,7 of 1 keer de humane dagelijkse blootstelling vertegenwoordigt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag en 1,2 keer de dagelijkse blootstelling bij pediatrie patiënten (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m<sup>2</sup>/dag. De “no observed effects level” (“NOEL”) was 30 mg/kg/dag.

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

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

Het werkzame bestanddeel imatinib vertoont een milieurisico voor sedimentorganismen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Imatinib medac 100 mg harde capsules

##### Inhoud van de capsule

Crospovidon (type A)

Lactosemonohydraat

Magnesiumstearaat

##### Huls van de capsule

Gelatine

IJzeroxidegeel (E172)

Titaandioxide (E171)

IJzeroxiderood (E172)

#### Imatinib medac 400 mg harde capsules

##### Inhoud van de capsule

Crospovidon (type A)

Lactosemonohydraat  
Magnesiumstearaat

Huls van de capsule

Gelatine  
IJzeroxidegeel (E172)  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxiderood (E172)  
IJzeroxidezwart (E172)

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Imatinib medac 100 mg harde capsules

Blisterverpakkingen van PA-aluminium/PVC//aluminium  
Verpakkingen van 60 harde capsules.

Imatinib medac 400 mg harde capsules

Blisterverpakkingen van PA-aluminium/PVC//aluminium.  
Verpakkingen van 30 harde capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

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

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

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

Imatinib medac 100 mg harde capsules

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg harde capsules  
EU/1/13/876/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 september 2013

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Polen

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib medac 100 mg harde capsules  
imatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat  
Lees de bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

60 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

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

EU/1/13/876/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imatinib medac 100 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib medac 100 mg harde capsules  
imatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib medac 400 mg harde capsules  
imatinib

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke harde capsule bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat  
Lees de bijsluiter voor verder informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor gebruik de bijsluiter.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Duitsland

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

EU/1/13/876/002

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

UR

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imatinib medac 400 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:

SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib medac 400 mg harde capsules  
imatinib

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

medac GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Imatinib medac 100 mg harde capsules**

**Imatinib medac 400 mg harde capsules**

imatinib

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Imatinib medac en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Imatinib medac en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Imatinib medac is een geneesmiddel dat het werkzame bestanddeel imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen in de hieronder opgesomde ziekten. Deze omvatten enkele soorten kanker.

**Imatinib medac is een behandeling voor volwassenen en kinderen en jongeren tot 18 jaar met:**

- **Chronische myeloïde leukemie (CML) in blastaire crisis.** Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte bloedcellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Chronische myeloïde leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde afwijkende witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen), ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib medac remt de groei van deze cellen. Blastaire crisis is de meest gevorderde fase van deze ziekte.
- **Philadelphia-chromosoom-positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph-positieve ALL).** Leukemie is een kanker van witte bloedcellen. Deze witte bloedcellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfoblastaire leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde afwijkende witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib medac remt de groei van deze cellen.

**Imatinib medac is ook een behandeling voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met:**

- Nieuw gediagnosticeerde CML voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijnsbehandeling wordt beschouwd;

- CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratiefase. De acceleratiefase is een tussenfase tussen de chronische fase en het begin van de blastaire crisis, het wordt gezien als de eerste manifestatie van resistentie tegen therapie.

#### **Imatinib medac is ook een behandeling voor volwassenen voor:**

- **Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten (MDS/MPD).** Dit is een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib medac remt de groei van deze cellen in een bepaald subtype van deze ziekten.
- **Hypereosinofiel syndroom (HES) en/of chronische eosinofiele leukemie (CEL).** Dit zijn bloedziekten waarbij sommige bloedcellen (genaamd eosinofielen) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib medac remt de groei van deze cellen in een bepaald subtype van deze ziekten.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP is een kanker van het weefsel onder de huid, waarbij sommige cellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib medac remt de groei van deze cellen.

Verder in de bijsluiter zullen we de afkortingen gebruiken wanneer het over deze ziekten gaat.

Als u vragen heeft over hoe Imatinib medac werkt of waarom dit geneesmiddel aan u werd voorgeschreven, raadpleeg dan uw arts.

## **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Imatinib medac wordt alleen aan u voorgeschreven door een arts die ervaring heeft met geneesmiddelen ter behandeling van bloedkanker of vaste tumoren.

Volg alle instructies van uw arts zorgvuldig op, ook al verschillen zij van de algemene informatie opgenomen in deze bijsluiter.

### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als dit op u van toepassing is, **vertel het uw arts dan zonder Imatinib medac in te nemen.**

Als u denkt allergisch te zijn, maar het niet zeker weet, vraag uw arts dan om advies.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u een probleem met uw lever, nieren of hart heeft of ooit heeft gehad.
- als u het geneesmiddel levothyroxine gebruikt omdat uw schildklier is verwijderd.
- wanneer u ooit een hepatitis B-infectie heeft gehad of die nu mogelijk heeft. Dit is omdat Imatinib medac er voor kan zorgen dat de hepatitis B opnieuw actief wordt, wat in sommige gevallen fataal kan zijn. Voordat met de behandeling wordt begonnen, worden patiënten door hun arts zorgvuldig gecontroleerd op tekenen van deze infectie.

Als een of meerdere van bovenstaande gevallen op u van toepassing is, **vertel het uw arts dan voordat u Imatinib medac gaat gebruiken.**

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u **tijdens de behandeling met Imatinib medac** heel snel aankomt in gewicht. Door Imatinib medac kan uw lichaam mogelijk vocht vasthouden (ernstige

vochtophoping).

Terwijl u Imatinib medac inneemt zal uw arts regelmatig controleren of het geneesmiddel werkt. U zal ook regelmatig bloedtesten krijgen en gewogen worden.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Imatinib medac is ook een behandeling voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met CML. Er is geen ervaring bij kinderen jonger dan 2 jaar met CML. De ervaring bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met Ph-positieve ALL is beperkt.

Sommige kinderen en jongeren tot 18 jaar die Imatinib medac gebruiken, kunnen trager groeien dan normaal. De arts zal tijdens de regelmatige afspraken de groei controleren.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Imatinib medac nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft (zoals paracetamol) en voor kruidengeneesmiddelen (zoals sint-janskruid). Sommige geneesmiddelen kunnen het effect van Imatinib medac verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib medac verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib medac. Imatinib medac kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

Vertel het uw arts als u geneesmiddelen gebruikt die de vorming van bloedstolsels verhinderen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- Omdat het uw baby kan schaden, mag Imatinib medac niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal met u de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib medac tijdens de zwangerschap bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib medac aangezien er beperkte informatie beschikbaar is over de distributie van imatinib in de moedermelk.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl ze Imatinib medac gebruiken, worden aangeraden om contact op te nemen met hun arts.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

U kunt zich duizelig of slaperig voelen of troebel gaan zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, tot u zich weer goed voelt.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Uw arts heeft Imatinib medac voorgeschreven omdat u aan een ernstige aandoening lijdt. Imatinib medac kan u bij de strijd tegen deze aandoening helpen.

Gebruik dit geneesmiddel echter altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Het is belangrijk dat u dit doet zolang als uw arts, apotheker of verpleegkundige u dit adviseert. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Stop niet met het innemen van Imatinib medac tenzij uw arts u dat gezegd heeft. Neem direct

contact op met uw arts als u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of als u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

## **Hoeveel Imatinib medac moet u innemen**

### **Gebruik bij volwassenen**

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel capsules van Imatinib medac u moet innemen.

De gebruikelijke startdosis bij de behandeling van CML in blastaire crisis is 600 mg, in te nemen als 6 capsules van 100 mg (of 1 capsule van 400 mg plus 2 capsules van 100 mg) **eenmaal** per dag.

Uw arts kan een hogere of lagere dosis voorschrijven, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling. Als uw dagelijkse dosis 800 mg is, moet u 's morgens 1 capsule van 400 mg en 's avonds 1 capsule van 400 mg innemen.

- **Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:**  
De startdosis is 600 mg, in te nemen als 6 capsules van 100 mg (of 1 capsule van 400 mg plus 2 capsules van 100 mg) **eenmaal** per dag.
- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**  
De startdosis is 400 mg, in te nemen als 1 capsule van 400 mg **eenmaal** per dag.
- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**  
De startdosis is 100 mg, in te nemen als 1 capsule van 100 mg **eenmaal** per dag. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als 1 capsule van 400 mg **eenmaal** per dag, afhankelijk van hoe u op de behandeling reageert.
- **Als u wordt behandeld voor DFSP:**  
De dosis is 800 mg per dag, in te nemen als 1 capsule van 400 mg 's morgens en 1 capsule van 400 mg 's avonds.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules van Imatinib medac u moet geven aan uw kind. De hoeveelheid Imatinib medac die u moet geven zal afhangen van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind. De totale dagelijkse dosis bij kinderen en jongeren tot 18 jaar mag niet meer zijn dan 800 mg met CML en 600 mg met Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind gegeven worden als een eenmaaldaagse dosis of, als alternatief mag de dagelijkse dosis opgesplitst worden in twee toedieningen (de helft 's morgens en de helft 's avonds).

### **Wanneer en hoe moet Imatinib medac ingenomen worden**

- **Neem Imatinib medac in bij een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib medac inneemt.
- **Slik de capsules in hun geheel door met een groot glas water.** Open of plet de capsules niet, behalve wanneer u problemen heeft bij het inslikken (bv. bij kinderen).
- Als u niet in staat bent de capsules door te slikken, kunt u ze openen en het poeder in een glas niet-bruisend mineraalwater of appelsap gieten.
- Als u zwanger bent of zwanger kunt worden en als u probeert de capsules te openen voor uw kinderen of een andere patiënt voor wie doorslikken onmogelijk is, dan moet u voorzichtig omgaan met de inhoud om contact met de huid/het oog of inademing te vermijden. Na het openen van de capsules moet u onmiddellijk uw handen wassen.



### **Hoelang dient Imatinib medac ingenomen te worden**

Neem Imatinib medac elke dag in zolang als uw arts u dat vertelt.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk te veel capsules heeft ingenomen, neem dan **onmiddellijk** contact op met uw arts. Het kan zijn dat u medische verzorging nodig heeft. Neem de geneesmiddelverpakking met u mee.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Als u een dosis vergeten bent, neem deze in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis.
- Ga daarna verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Deze zijn meestal mild tot matig.

**Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Vertel het uw arts onmiddellijk als u een of meer van de volgende bijwerkingen ervaart:**

**Zeer vaak** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers) **of vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Snelle gewichtstoename. Imatinib medac kan ertoe leiden dat uw lichaam vocht vasthoudt (ernstige vochtophoping).
- Verschijnselen van infectie, zoals koorts, ernstige koude rillingen, een pijnlijke keel of zweren in de mond. Imatinib medac kan het aantal witte bloedcellen doen dalen, waardoor u gemakkelijker infecties kunt krijgen.
- Onverwachte bloedingen of blauwe plekken (wanneer u zich niet verwond heeft).

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers) **of zelden** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 gebruikers):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (verschijnselen van problemen met het hart).
- Hoest, moeilijke ademhaling of pijnlijke ademhaling hebben (verschijnselen van longproblemen).
- Licht gevoel in het hoofd, duizelig of flauwvallen (verschijnselen van een lage bloeddruk).
- Onwel voelen (misselijkheid), met verlies van eetlust, donkergekleurde urine, gele huid of ogen (verschijnselen van problemen met de lever).
- Huiduitslag, rode huid met blaren op de lippen, ogen, huid of mond, schilfering van de huid, koorts, verheven rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaand met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, stoelgang of urine, zwarte stoelgang (verschijnselen van maag-darmaandoeningen).
- Ernstig verminderde urineproductie, dorstig voelen (verschijnselen van nierproblemen).
- Onwel voelen (misselijkheid) met diarree en braken, buikpijn of koorts (verschijnselen van darmproblemen).
- Ernstige hoofdpijn, zwakte of verlamming van ledematen of gezicht, moeite met spreken,

- plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel zoals bloeding of zwelling in de schedel/hersenen).
- Bleke huid, moe voelen en kortademigheid en donkere urine hebben (verschijnselen van lage hoeveelheden rode bloedcellen).
  - Pijn in uw ogen of achteruitgang in gezichtsvermogen, bloeding in de ogen .
  - Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
  - Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van Raynaud-fenomeen).
  - Plotselinge zwelling en roodheid van de huid (verschijnselen van een huidinfectie genaamd cellulitis).
  - Moeilijk horen.
  - Spierzwakte en spasmen, met een afwijkend hartritme (verschijnselen van verandering van de hoeveelheid kalium in uw bloed).
  - Blauwe plekken.
  - Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
  - Spierkrampen met koorts, rood-bruingekleurde urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van problemen met de spieren).
  - Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door verlaging van de bloeddruk (verschijnselen van problemen met uw eierstokken of baarmoeder).
  - Misselijkheid, kortademigheid, onregelmatige hartslag, troebele urine, vermoeidheid en/of last van uw gewrichten met afwijkende resultaten van laboratoriumtesten (bv. hoge kalium-, urinezuur- en calciumwaarden en lage fosfaatwaarden in het bloed).

**Niet bekend** (met de beschikbare gegevens kan niet worden bepaald hoe vaak deze voorkomen):

- Combinatie van een uitgebreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog gehalte aan bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met ademnood, pijn/ongemakkelijk gevoel op de borst, sterk verminderde hoeveelheid urine en dorstig gevoel enz. (verschijnselen van een allergische reactie samenhangend met de behandeling).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

**Vertel het uw arts onmiddellijk** als u een of meerdere van bovenstaande bijwerkingen ervaart.

**Andere bijwerkingen kunnen het volgende omvatten:**

**Zeer vaak** (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Hoofdpijn of moe voelen.
- Onwel voelen (misselijkheid), onwel zijn (braken), diarree of verstoorde spijsvertering.
- Huiduitslag.
- Spierkrampen of pijn in gewricht, spier of bot tijdens de behandeling met Imatinib medac of nadat u gestopt bent met het innemen van Imatinib medac.
- Zwelling zoals rond uw enkels of gezwollen ogen.
- Gewichtstoename.

Als een of meerdere van bovenstaande effecten u ernstig beïnvloedt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- Anorexia, gewichtsverlies of smaakstoornissen.
- Duizelig of zwak voelen.
- Probleem met slapen (slapeloosheid).
- Afscheiding uit het oog met jeuk, roodheid en zwelling (conjunctivitis), waterige ogen of wazig zicht hebben.
- Neusbloedingen.

- Pijn of zwelling van uw buik, winderigheid, maagzuur of verstopping.
- Jeuk.
- Abnormale haaruitval of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweertjes in de mond.
- Gewrichtspijn met zwelling.
- Droge mond, droge huid of droge ogen.
- Verminderde of verhoogde gevoeligheid van de huid.
- Opvliegers, rillingen of nachtzweeten.

Als een of meerdere van bovenstaande bijwerkingen u ernstig beïnvloedt, **vertel het dan aan uw arts.**

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Rood worden en/of zwelling van de handpalmen en voetzolen wat gepaard kan gaan met een tintelend gevoel en brandende pijn.
- Vertraging van groei bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Als een of meerdere van bovenstaande bijwerkingen u ernstig beïnvloedt, **vertel het dan aan uw arts.**

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na EXP.

Bewaren beneden 30 °C.

Gebruik geen enkele verpakking die beschadigd is of tekenen van misbruik vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is imatinib (als mesilaat).  
Elke harde capsule van 100 mg Imatinib medac bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).  
Elke harde capsule van 400 mg Imatinib medac bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn crosprovidon (type A), lactosemonohydraat, magnesiumstearaat.  
De huls van de capsule voor de 100 mg capsule is samengesteld uit gelatine, ijzeroxidegeel (E172), titaandioxide (E171) en ijzeroxidierood (E172).  
De huls van de capsule voor de 400 mg capsule is samengesteld uit gelatine, ijzeroxidegeel (E172), titaandioxide (E171), ijzeroxidierood (E172) en ijzeroxidezwart (E172).

**Hoe ziet Imatinib medac eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Imatinib medac 100 mg harde capsules zijn gelatinecapsules in maat "3" met oranje huls en dop.

Imatinib medac 400 mg harde capsules zijn gelatinecapsules in maat "00" met caramellekeurige huls en dop.

Imatinib medac 100 mg capsules worden geleverd in verpakkingen met 60 capsules in blisterverpakkingen.

Imatinib medac 400 mg capsules worden geleverd in verpakkingen met 30 capsules in blisterverpakkingen.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

**Fabrikant**

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5 Str.

95-200 Pabianice

Polen

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in****Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.