

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules
Imatinib Actavis 100 mg harde capsules
Imatinib Actavis 400 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules

Elke harde capsule bevat 50 mg imatinib (als mesilaat).

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules

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

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule)

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules

Harde capsule maat 3 met een lichtgele cap en een lichtgele body bedrukt met "50 mg" in zwarte inkt.

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules

Harde capsule maat 1 met een lichtoranje cap en een lichtoranje body bedrukt met "100 mg" in zwarte inkt.

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules

Harde capsule maat 00 met een ondoorzichtige oranje cap en body bedrukt met "400 mg" in zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imatinib Actavis is geïndiceerd voor de behandeling van

- pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (bcr-abl) positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML), voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijns behandeling wordt aangemerkt.
- pediatrische patiënten met Ph+ CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratie fase of in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten met Ph+ CML in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten en kinderen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph+ ALL) geïntegreerd met chemotherapie.
- volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL als monotherapie
- volwassen patiënten met myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD) geassocieerd met bloedplaatjes afkomstige groeifactor receptor (PDGFR) gen herschikkingen.
- volwassen patiënten met gevorderde hypereosinofiel syndroom (HES) en / of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met FIP1L1-PDGFR α omlegging.

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

Imatinig Actavis is geïndiceerd voor

- De behandeling van volwassen patiënten met inoperabele dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met terugkerende en / of gemetastaseerde DFSP die niet in aanmerking komen voor een operatie.

Bij volwassen en pediatrie patiënten, wordt de effectiviteit van imatinib gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische respons en progressievrije overleving bij CML, op hematologische en cytogenetische responscijfers in Ph+ ALL, MDS / MPD, op hematologisch responscijfers in HES / CEL en op objectieve responscijfers bij volwassen patiënten met inoperabele 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 voor deze ziekten laten zien.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden geïnitieerd door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten en maligne sarcomen.

Dosering

Dosering voor CML bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis van imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten in de blastaire crisis. Blastaire crisis wordt gedefinieerd als blasten $\geq 30\%$ in bloed of beenmerg of extra-medullaire ziekte anders dan 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 het bereiken van een complete cytogenetische respons werd niet bestudeerd.

Dosisverhoging van 600 mg naar een maximum van 800 mg (400 mg tweemaal daags toegediend) bij patiënten met blastaire crisis kan worden overwogen bij afwezigheid van ernstige bijwerkingen en ernstige niet-leukemie gerelateerde neutropenie of trombocytopenie in de volgende gevallen: 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 nauwlettend worden gevolgd na een dosisverhoging, gezien de mogelijkheid tot een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor CML bij pediatrie patiënten

De dosering voor kinderen moet worden gebaseerd op het lichaamsoppervlak (mg/m^2). Een dosis van $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag wordt aanbevolen voor kinderen met chronische fase van CML en de gevorderde CML-fasen (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden). De behandeling kan gegeven worden als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis verdeeld worden over twee toedieningen - een 's morgens en een' s avonds. De aanbevolen dosis is momenteel gebaseerd op een klein aantal pediatrie 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 naar $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden) kan worden overwogen bij kinderen indien er geen ernstige bijwerkingen of ernstige niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie zijn opgetreden, onder de volgende omstandigheden: bij progressie van de ziekte (op elk tijdstip), indien men er niet in slaagt een voldoende hematologische respons te bereiken na een behandeling van tenminste 3 maanden; indien men er niet in slaagt een cytogenetische respons te bereiken na een behandeling van 12 maanden; of bij verlies van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons.

Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd na een dosisverhoging, gezien de mogelijkheid tot een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor Ph+ ALL bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosering van imatinib is 600 mg / dag voor volwassen patiënten met Ph+ ALL. Hematologische experts van de behandeling van deze ziekte moet de therapie begeleiden in alle fasen van de zorg.

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

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

Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen

De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op de lichaamsoppervlakte (mg/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

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

Behandelingsduur: In het enige klinische onderzoek tot nu toe, werd de behandeling met imatinib voortgezet tot ziekteprogressie (zie rubriek 5.1). Op het moment van de analyse had de behandelingsduur een mediaan van 47 maanden (24 dagen – 60 maanden).

Dosering voor HES / CEL

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

Een dosisverhoging van 100 mg tot 400 mg kan worden overwogen in afwezigheid van bijwerkingen, als evaluaties wijzen op een onvoldoende respons op de therapie.

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

Dosering voor DFSP

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

Aanpassing in geval van bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

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

Als verhogingen van bilirubine $> 3 \times$ institutionele bovengrens van normaal (IULN) of van levertransaminasen $> 5 \times$ IULN optreden, moet imatinib worden gestopt totdat de bilirubine niveaus zijn teruggekeerd naar $< 1,5 \times$ IULN en de transaminasespiegels tot $< 2,5 \times$ IULN. De behandeling met imatinib mag dan voortgezet worden met een gereduceerde dagelijkse dosis. Bij volwassenen dient de dosis verlaagd te worden van 400 naar 300 mg of van 600 naar 400 mg, of van 800 mg naar 600 mg, en bij kinderen van 340 naar $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Hematologische bijwerkingen

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

Aanpassing van de dosis bij neutropenie en trombocytopenie:

HES / CEL (start dosis 100 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib zoals de vorige dosis (d.w.z. voor de ernstige bijwerking).
MDS / MPD (start dosis 400 mg) HES / CEL (dosis 400 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib zoals de vorige dosis (d.w.z. voor de ernstige bijwerking). 3. In geval van heroptreden van ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib bij verminderde dosis van 300 mg
Pediatische chronische fase CML (bij een dosis van 340 mg/m^2)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $50 \times 10^9/L$	1. Stop imatinib tot ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. voor het optreden van de ernstige bijwerking). 3. In hetgeval van heroptreden van ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een verminderde dosis van 260 mg/m^2.
CML in blastaire crisis en Ph+ ALL (startdosis 600 mg)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $10 \times 10^9/L$	1. Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiratie of biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verlaag dan de dosis imatinib tot 400 mg. 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verlaag dan de dosis verder tot 300 mg. 4. Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib

		totdat $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 20 \times 10^9/L$, hervat daarna de behandeling met 300 mg.
Pediatrische acceleratie fase CML en blastaire crisis (startdosis 340 mg/m^2)	^aANC $< 0.5 \times 10^9/L$ en/of trombocyten $< 10 \times 10^9/L$	1. Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiraats of biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verlaag de dosis imatinib tot 260 mg/m^2. 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verlaag dan de dosis verder tot 200 mg/m^2. 4. Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib tot $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 20 \times 10^9/L$, hervat daarna de behandeling met 200 mg/m^2.
DFSP (startdosis 800 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib 600 mg 3. In geval van heroptreden van ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib bij verminderde dosis van 400 mg
ANC = absoluut aantal neutrofiële granulocyten ^a optredend na een behandelingsduur van tenminste 1 maand		

Speciale patiëntgroepen

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

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

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

Classificatie van leverfunctiestoornissen:

Leverfunctiestoornissen	Lever functie testen
Mild	Totaal bilirubine: = 1.5 ULN AST: > ULN (kan normaal zijn of < ULN indien totaal bilirubine is > ULN)
Matig	Totaal bilirubine: > 1.5-3.0 ULN AST: elke waarde
Ernstig	Totaal bilirubine: > 3-10 ULN AST: elke waarde

ULN = gebruikelijke “upper limit of normal”

AST = aspartaat aminotransferase

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

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

Wijze van toediening

De voorgeschreven dosering moet oraal worden ingenomen bij de maaltijd met een groot glas water om het risico op gastro-intestinale irritaties te minimaliseren. Doseringen van 400 mg of 600 mg dienen eenmaal daags te worden toegediend, terwijl een dagelijkse dosering van 800 mg als 400 mg tweemaal per dag dient te worden toegediend, 's morgens en 's avonds.

Voor patiënten (kinderen) die geen capsules kunnen inslikken, mag de inhoud opgelost worden in een glas niet-bruisend water of appelsap. Omdat bij dierstudies reproductietoxiciteit is gebleken en potentiële risico voor de menselijke foetus onbekend is, wordt geadviseerd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd voorzichtig te handelen met het openen van de capsules en moet contact met de huid-oog of inademing voorkomen worden. Handen moeten meteen gewassen worden na het openen van de capsules.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer imatinib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, bestaat er een risico op geneesmiddeleninteracties. Voorzichtigheid is geboden wanneer imatinib wordt ingenomen met proteaseremmers, azoolantimycotica, bepaalde macroliden (zie rubriek 4.5), CYP3A4 substraten met een beperkt therapeutische bereik (e.g. cyclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel, quinidine of warfarine en andere coumarinderivaten) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van imatinib en andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (b.v. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of *Hypericum perforatum*, ook bekend als St. Janskruid), kan de blootstelling aan imatinib significant reduceren, en mogelijk het risico op falen van de therapie verhogen. Daarom dient gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4 inductoren met imatinib te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hypothyroïdie

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 vindt plaats via de nieren. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen (mild, matig of ernstig) dienen de perifere bloedwaarden en leverenzymen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2). Notie moet worden genomen van het feit dat GIST-patiënten levermetastasen kunnen hebben die tot een hepatische stoornis kunnen leiden.

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

Vocht retentie

Gevalen van ernstige vochtretentie (pleurale effusie, oedeem, longoedeem, ascites, oppervlakkig oedeem) zijn gemeld bij ongeveer 2,5% van de nieuw gediagnosticeerde CML patiënten die imatinib gebruiken. Daarom is het sterk aanbevolen patiënten regelmatig te wegen. Een onverwacht snelle gewichtstoename dient zorgvuldig onderzocht te worden en indien nodig dienen passende ondersteunende zorg en therapeutische maatregelen te worden genomen. In klinische studies was er een verhoogde incidentie van deze bijwerkingen bij oudere patiënten en patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiale disfunctie.

Patiënten met hartaandoeningen

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

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

Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten met PDGFR gen herschikkingen zijn mogelijk geassocieerd met hoge eosinofiel concentraties. Onderzoek door een cardioloog, het maken van een echocardiogram en de bepaling van serum troponine dient daarom te worden overwogen bij patiënten met HES/CEL, en bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met hoge eosinofiel concentraties, voordat imatinib wordt toegediend. Als één van beide af wijkt, dient 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 therapie.

Gastro-intestinale hemorragie

In de studie bij patiënten met niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST werden zowel gastro-intestinale als intra-tumorale hemorragieën gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Gebaseerd op de beschikbare gegevens werden geen predisponerende factoren (bv. tumorgrootte, tumorlocatie, coagulatiestoornissen) geïdentificeerd waardoor patiënten met GIST een hoger risico voor een van beide typen hemorragie zouden hebben. Aangezien toegenomen vascularisatie en neiging tot bloeden

deel uitmaken van de aard en het klinisch verloop van GIST, dienen de standaardgebruiken en -procedures voor de monitoring en de behandeling van hemorragiën bij alle patiënten te worden gevolgd.

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

Tumorlyssyndroom

Als gevolg van het mogelijk optreden van tumorlyssyndroom (TLS), zijn correctie van klinisch significante dehydratatie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór de initiatie van imatinib (zie rubriek 4.8).

Hepatitis B-reactivering

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

Voorafgaand aan een behandeling met Imatinib Actavis, 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 Actavis noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Fototoxiciteit

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

Trombotische microangiopathie

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

Laboratorium testen

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. Echter, het optreden van deze cytopenieën is waarschijnlijk gerelateerd aan de fase van de ziekte die behandeld wordt en ze kwamen vaker voor bij patiënten in de acceleratie fase van CML of in de blastaire crisis dan bij patiënten met chronische fase van CML. De behandeling met imatinib kan onderbroken worden of de dosis kan verlaagd worden, zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, blijkt de imatinib plasma blootstelling hoger dan die 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 een ernstige nierfunctiestoornis dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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 populatie

Er zijn gevallen van groeivertraging gemeld bij kinderen en jonge adolescenten die imatinib gebruiken. In een observationele studie in de pediatrische CML-populatie, werd een statistisch significante daling (maar van onbepaalde klinische relevantie) van de mediane score voor de standaarddeviatie van de lengte gemeld na 12 en 24 maanden behandeling in twee kleine subgroepen, onafhankelijk van puberteitsstatus of geslacht. Een nauwlettende opvolging van de groei van kinderen die met imatinib worden behandeld, is aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen verhogen:

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

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen verlagen:

Stoffen die de CYP3A4 activiteit induceren, b.v. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fosfenytoïne, primidone of *Hypericum perforatum*, ook bekend als St. Janskruid) kunnen de blootstelling aan imatinib significant reduceren en hiermee het risico op falen van de behandeling verhogen. Een voorbehandeling met meerdere doses rifampicine 600 mg gevolgd door een enkele dosis van 400 mg imatinib resulteerde in een afname van de C_{max} en $AUC_{(0-\infty)}$ van ten minste 54% en 74% van de respectievelijke waarden zonder behandeling met rifampicine. Soortgelijke resultaten werden waargenomen bij patiënten met maligne gliomen die werden behandeld met imatinib terwijl zij enzym-inducerende anti-epileptica (EIAEDs) gebruikten, zoals carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne. De plasma-AUC van imatinib verminderde met 73% in vergelijking met patiënten die geen EIAEDs gebruikten. 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 een remming van CYP3A4 door imatinib. Daarom is voorzichtigheid aanbevolen bij het toedienen van imatinib en CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische breedte (bv. ciclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel en quinidine). Imatinib kan de plasmaconcentratie verhogen van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen (b.v.

triazol-benzodiazepines, dihydropyridine calciumantagonisten, bepaalde HMG-CoA-reductase remmers, i.e. statines, enz.).

Door bekende verhoogde risico's op bloeding in combinatie met het gebruik van imatinib (b.v. bloedingen), zouden patiënten die anti-coagulatie nodig hebben laag moleculair gewicht of standaard heparine moeten gebruiken in plaats van cumarine derivaten zoals warfanine.

In vitro remt imatinib de cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6-activiteit in concentraties vergelijkbaar met deze die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden. Imatinib, tweemaal daags 400 mg, had een remmend effect op het CYP2D6-gemedieerde metoprololmetabolisme, C_{max} en AUC van metoprolol waren verhoogd met ongeveer 23% (90% CI [1.16-1.30]). Dosisaanpassingen blijken niet nodig te zijn wanneer imatinib gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6 substraten. Voorzichtigheid is echter geboden voor CYP2D6 substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals metoprolol. Bij patiënten die worden behandeld met metoprolol dient klinische controle te worden overwogen.

In vitro remt imatinib de paracetamol O-glucuronidering met een K_i waarde van 58,5 micromol/L. Deze remming werd *in vivo* na toediening van imatinib 400 mg en paracetamol 1000 mg niet waargenomen. Hogere doses van 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 gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen. Echter, het mechanisme van de waargenomen interactie is momenteel niet bekend.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden aangeraden om effectieve contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Imatinib Actavis.

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 genomen hadden. Uit dieronderzoek is echter reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de foetus is niet bekend. Imatinib mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Als het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is beperkte informatie over de imatinib verdeling in de moedermelk. Onderzoeken bij twee vrouwen die borstvoeding gaven lieten zien dat zowel imatinib als de actieve metaboliet kan worden gedistribueerd in de 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, dit suggereert grotere distributie van de metaboliet in de melk. Gezien de gecombineerde concentratie van imatinib en zijn metaboliet en de maximale dagelijkse melkinname door zuigelingen, wordt verwacht dat de totale blootstelling laag is (~ 10% van een therapeutische dosis). Echter, aangezien de effecten van een lage dosis blootstelling

van de zuigeling aan imatinib onbekend zijn, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Imatinib Actavis.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies, werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet beïnvloed, hoewel er effecten op voortplantingsparameters werden waargenomen (zie rubriek 5.3). Studies over het effect op de vruchtbaarheid en gametogenese bij patiënten die imatinib gebruiken zijn niet uitgevoerd. Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid bij imatinib behandeling moeten dit met hun arts bespreken.

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 en slaperigheid. Daarom zou voorzichtigheid moeten worden aangeraden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In klinische onderzoeken bij CML werd het stopzetten van het geneesmiddel vanwege geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen waargenomen bij 2,4% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten, 4% van de patiënten in de late chronische fase na falen van interferon therapie, 4% van de patiënten in de acceleratiefase na falen van interferon therapie en 5% van de patiënten in de blastaire crisis na falen van interferon therapie. Bij GIST werd bij 4 % van de patiënten het onderzoeksgeneesmiddel stopgezet vanwege geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen.

De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij alle indicaties, met twee uitzonderingen. Er werd meer myelosuppressie gezien bij CML patiënten dan bij GIST patiënten, wat waarschijnlijk te wijten is aan de onderliggende ziekte. In het onderzoek bij patiënten met inoperabele en/of gemetastaseerde GIST, traden CTC graad 3/4 gastro-intestinale bloedingen op bij 7 (5%) patiënten, intra-tumorale bloedingen (bij 3 patiënten) of beide (bij 1 patiënt). GI tumoren kunnen de bron zijn geweest van de gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4). GI en tumorale bloedingen kunnen ernstig zijn en soms fataal. De meest gerapporteerde ($\geq 10\%$) geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen in beide gevallen waren lichte misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, spierpijn, spierkrampen en uitslag. Oppervlakkige oedemen werden vaak waargenomen bij alle studies 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 het verlagen van de dosis van imatinib.

Wanneer imatinib werd gecombineerd met hoge dosis chemotherapie bij Ph+ ALL patiënten, werd voorbijgaande levertoxiciteit in de vorm van verhoging van transaminase 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 imatinib tijdelijk stop te zetten en door diuretica en andere gepaste ondersteunende maatregelen. Echter, sommige van deze

bijwerkingen kunnen ernstig of levensbedreigend zijn en een aantal patiënten met blastaire crisis met een complexe klinische voorgeschiedenis van pleurale effusie, congestief hartfalen en nierfalen overleden. In klinische onderzoeken bij kinderen waren geen speciale veiligheidsbevindingen.

Bijwerkingen

Bijwerkingen die vaker gemeld zijn dan een enkel geïsoleerd geval worden hieronder opgesomd volgens de systeem orgaan klasse en volgens frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $<1/1,000$), zeer zelden ($<1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst.

Bijwerkingen en hun frequenties zijn gemeld in Tabel 1.

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen	
<i>Soms</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitis, pneumonie ¹ , sinusitis, cellulitis, infectie van de bovenste luchtwegen, influenza, urineweginfectie, gastro-enteritis, sepsis
<i>Zelden</i>	Schimmel infectie
<i>Niet bekend</i>	Hepatitis B-reactivering*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
<i>Zelden</i>	Tumorlyssyndroom
<i>Niet bekend</i>	Tumorbloeding/tumornecrose*
Immuunsysteemaandoeningen	
<i>Niet bekend</i>	Anafylactische shock*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Vaak</i>	Pancytopenie, febrile neutropenie
<i>Soms</i>	Trombocytemie, lymfopenie, beenmergdepressie, eosinofilie, lymfadenopathie
<i>Zelden</i>	Hemolytische anemie, trombotische microangiopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Vaak</i>	Anorexia
<i>Soms</i>	Hypokaliëmie, toegenomen eetlust, hypofosfatemie, verminderde eetlust, dehydratie, jicht, hyperurikemie, hypercalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie
<i>Zelden</i>	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	
<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
<i>Soms</i>	Depressie, verminderd libido, angst
<i>Zelden</i>	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn ²
<i>Vaak</i>	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie
<i>Soms</i>	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornis, ischias, rusteloze benen syndroom, tremor, hersenbloeding
<i>Zelden</i>	Verhoogde intracraniale druk, convulsies, optische neuritis
<i>Niet bekend</i>	Cerebraal oedeem*
Oogaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Ooglidoedeem, verhoogde tranenvloed, conjunctivale bloeding, conjunctivitis, droge ogen, troebel zicht
<i>Soms</i>	Oogirritatie, oogpijn, orbitaal oedeem, sclerale bloeding, retinale bloeding,

	blefaritis, maculair oedeem
<i>Zelden</i>	Cataract, glaucoom, papiloedeem
<i>Niet bekend</i>	Vitreale bloeding*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms</i>	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hartkloppingen, tachycardie, congestief hartfalen ³ , longoedeem
<i>Zelden</i>	Aritmie, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardiale effusie
<i>Niet bekend</i>	Pericarditis*, harttamponade*
Bloedvataandoeningen ⁴	
<i>Vaak</i>	Blozen, bloeding
<i>Soms</i>	Hypertensie, bloeduitstorting, subduraal hematoom, perifeer koudegevoel, hypotensie, fenomeen van Raynaud
<i>Niet bekend</i>	Trombose/embolie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Dyspneu, epistaxis, hoesten
<i>Soms</i>	Pleurale effusie ⁵ , faryngolaryngeale pijn, faryngitis
<i>Zelden</i>	Pleurapijn, longfibrose, pulmonale hypertensie, longbloeding
<i>Niet bekend</i>	Acuut respiratoir falen ¹¹ *, interstitiële longaandoening*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn ⁶
<i>Vaak</i>	Flatulentie, opgezet buik, gastro-oesofageale reflux, obstipatie, droge mond, gastritis
<i>Soms</i>	Stomatitis, zweren in de mond, gastro-intestinale bloedingen ⁷ , oprispingen, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, haematemesis, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
<i>Zelden</i>	Colitis, ileus, inflammatoire darmziekte
<i>Niet bekend</i>	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, "gastric antral vascular ectasia" (GAVE)*
Lever- en galaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Verhoogde leverenzymen
<i>Soms</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht
<i>Zelden</i>	Leverfalen ⁸ , levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczem/uitslag
<i>Vaak</i>	Pruritus, oedeem in het gezicht, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, fotosensitiviteitsreactie
<i>Soms</i>	Pustulaire huiduitslag, kneuzing, toegenomen zweten, urticaria, ecchymose, verhoogde neiging tot kneuzingen, hypotrichosis, huid hypopigmentatie, exfoliatieve dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiën, psoriasis, purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties
<i>Zelden</i>	Acute febrile neutrofiele dermatose (syndroom van Sweet), nagel verkleuring, angioneurotisch oedeem, vesiculaire uitslag, erythema multiforme, leucocytoclastische vasculitis, Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<i>Niet bekend</i>	Palmoplantair erythrodysesthesiesyndroom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Spierspasmen en krampen, musculoskeletale pijn waaronder myalgie ⁹ , artralgie, botpijn ¹⁰
<i>Vaak</i>	Gewrichtszwelling
<i>Soms</i>	Gewrichts- en spierstijfheid
<i>Zelden</i>	Spierzwakte, artritis, rhabdomyolyse/myopathie

Niet bekend	Avasculaire necrose/heupnecrose*, groeivertraging bij kinderen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde urinaire frequentie
Niet bekend	Chronisch nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms	Gynaecomastie, erectiestoornissen, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, borstvergroting, scrotumooedeem
Zelden	Hemorragische corpus luteum-hemorragische ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeerv vaak	Vochtretenie en oedeem, vermoeidheid
Vaak	Zwakke, koorts, anasarca, koude rillingen, rigor
Soms	Pijn op de borst, malaise
Onderzoeken	
Zeerv vaak	gewichtstoename
Vaak	Gewichtsafname
Soms	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcreatinefosfokinase, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed
Zelden	Verhoogd bloedamylase

- * Deze reactietypes zijn met name meldingen uit postmarketingervaring met imatinib. Deze omvatten zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies, de “expanded access” programma’s, klinische farmacologiestudies en explorerende studies voor niet-geregistreerde indicaties. Omdat deze bijwerkingen zijn gemeld in een populatie met onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causaal verband met imatinibblootstelling vast te stellen.
- 1 Pneumonie werd het meest gemeld bij patiënten met getransformeerde CML en bij patiënten met GIST.
 - 2 Hoofdpijn kwam het meest voor bij GIST-patiënten.
 - 3 Op een patiënt-jaarbasis werden meer cardiale gebeurtenissen met inbegrip van congestief hartfalen vaker waargenomen bij patiënten met getransformeerde CML dan bij patiënten met chronische CML.
 - 4 Blozen werd het vaakst gemeld bij GIST patiënten en bloeden (hematoom, hemorragie) werd het vaakst 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 maagdarmlaedingen werden het meest waargenomen bij GIST-patiënten.
 - 8 Enkele fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose zijn gemeld.
 - 9 Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
 - 10 Pijn van de skeletspieren en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij GIST-patiënten.
 - 11 Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Hematologie

Bij CML werd cytopenie, met name neutropenie en trombocytopenie, consequent gezien in alle onderzoeken, met de suggestie van een hogere frequentie bij hoge doses ≥ 750 mg (fase I onderzoek). Echter, het optreden 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 $< 50 \times 10^9/L$) was tussen 4 en 6 keer hoger in de blastaire crisis en acceleratiefase (respectievelijk 59-64% en 44-63% voor neutropenie en trombocytopenie) in vergelijking met nieuw gediagnosticeerde patiënten in de 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 $< 10 \times 10^9/L$) waargenomen bij respectievelijk

3,6% en <1% van de patiënten. De mediane duur van de neutropenische en trombocytopenische episodes varieerde meestal van respectievelijk 2 tot 3 weken en 3 tot 4 weken. Deze verschijnselen kunnen meestal verholpen worden door of een reductie van de dosis of een onderbreking van de behandeling met imatinib. Ze kunnen echter in zeldzame gevallen leiden tot een permanent stoppen van de behandeling. De meest frequent gerapporteerde toxiciteiten bij kinderen met CML waren graad 3 of 4 cytopenieën waaronder neutropenie, trombocytopenie en anemie. Deze treden over het algemeen binnen de eerste paar maanden van de behandeling op.

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

Biochemie

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatitis B-reactivering

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars 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 spontaan gemeld en in de literatuur gerapporteerd. In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. De gerapporteerde resultaten waren in deze gevallen in het algemeen "verbeterd" of "hersteld". Bijwerkingen die zijn gemeld op verschillende doseringen zijn als volgt:

Volwassen populatie

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

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

6400 mg (enkelvoudige dosis): Er is een geval gemeld in de literatuur van een patiënt waarbij misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, zwelling van het gezicht, verminderd aantal neutrofielen, en verhoogde transaminasen optraden.

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

Pediatrische patiënten

Bij een 3 jaar oude jongen blootgesteld aan een enkele dosis van 400 mg traden als bijwerkingen op: braken, diarree en anorexia en een andere 3 jaar oude jongen blootgesteld aan een enkele dosis van 980 mg had een verminderd aantal witte bloedcellen en diarree.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EA01

Werkingsmechanisme

Imatinib is een klein molecuul proteïne-tyrosine kinase remmer die de activiteit van het Bcr-Abl tyrosine kinase (TK) sterk remt, alsook diverse receptor TKs: Kit, de receptor voor stamcellfactor (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 bèta (PDGFR alfa en bèta PDGFR). Imatinib kan ook cellulaire processen remmen gemedieerd door activering van deze receptor kinases.

Farmacodynamische effecten

Imatinib is een proteïne-tyrosine kinase remmer die Bcr/Abl tyrosine kinase krachtig remt zowel op *in vitro*, als op cellulair en *in vivo* niveau. De verbinding remt op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose zowel bij Bcr-Abl positieve cellijnen als “verse” leukemische cellen van Philadelphia chromosoom positieve CML en acute lymfatische leukemie (ALL) patiënten.

In vivo vertoont de verbinding als monotherapie anti-tumor activiteit bij diermodellen die Bcr Abl positieve tumorcellen gebruiken.

Imatinib is een inhibitor van de receptor tyroside kinase platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, en remt PDGF-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 onderzoeken bij chronische myeloïde leukemie

De effectiviteit 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 ziekte-gerelateerde symptomen of een verlengde overleving.

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

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

Myeloïde blastaire crisis: 260 patiënten met myeloïde blastaire crisis werden geïncludeerd in het onderzoek. 95 patiënten (37%) hadden eerder chemotherapie gekregen voor de behandeling van ofwel

de acceleratiefase of de blastaire crisis ("voorbehandelde patiënten"), terwijl 165 patiënten (63%) geen chemotherapie hadden gekregen ("onbehandelde patiënten"). De eerste 37 patiënten startten met 400 mg, het protocol werd vervolgens gewijzigd om hogere doseringen toe te staan en de overgebleven 223 patiënten startten met 600 mg.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de mate van hematologische respons, uitgedrukt hetzij als een complete hematologische respons, geen bewijzen van leukemie, (dit is klaring van blasten van het merg en het bloed, maar zonder een volledig perifeer bloedherstel zoals bij een complete respons), of terugkeer naar de chronische fase van CML. In deze studie bereikte 31% van de patiënten een hematologische respons (36% in onbehandelde patiënten en 22% bij voorbehandelde patiënten) (Tabel 2). De respons was ook hoger in de patiënten behandeld met 600 mg (33%) in vergelijking met de patiënten behandeld met 400 mg (16%, $p = 0,0220$). De huidige schatting van de mediane overleving van onbehandelde en voorbehandelde patiënten was respectievelijk 7,7 en 4,7 maanden.

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

Tabel 2 Respons bij volwassen CML studie

	Studie 0102 38-maanden gegevens Myeloïde blastaire crisis ($n=260$)
	% of patients (CI95%)
Hematologische respons ¹	31% (25.2–36.8)
Complete hematologische respons (CHR)	8%
Geen bewijs van leukemie (NEL)	
Terugkeer naar de chronische fase (RTC)	5%
	18%
Major cytogenetische respons ²	15% (11.2–20.4)
Compleet	7%
(bevestigd ³) [95% CI]	(2%) [0.6–4.4]
Gedeeltelijk	8%
¹ Hematologische respons criteria (elke respons te bevestigen na ≥ 4 weken): CHR: In onderzoek 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, geen bloed blasten, BM blasten $<5\%$ en geen extramedullaire ziekte] NEL Zelfde criteria als voor CHR maar ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 20 \times 10^9/L$ RTC $<15\%$ blasten BM en PB, $<30\%$ blasten+promyelocyten in BM en PB, $<20\%$ basofielen in PB, geen andere extramedullaire ziekte dan milt en lever. BM = beenmerg, PB = perifeer bloed ² Cytogenetische respons criteria: Een belangrijke respons combineert zowel de complete als de partiële respons: complete (0% Ph+ metafases), partiële (1–35%) ³ Complete cytogenetische respons, bevestigd door een tweede cytogenetische beenmerg-evaluatie. Ten minste een maand na de initiële beenmergonderzoek.	

Pediatrie patiënten: Een totaal van 26 pediatrie patiënten jonger dan 18 jaar met ofwel chronische fase CML ($n = 11$) of CML in blastaire crisis of Ph+ acute leukemie ($n = 15$) werd geïnccludeerd in een dosis-oplopende fase I trial. Dit was een populatie van zwaar voorbehandelde patiënten, aangezien 46% eerder BMT had ondergaan en 73% een voorafgaande multi-agens chemotherapie. Patiënten werden behandeld met doseringen van imatinib van 260 mg/ m^2 /dag ($n = 5$), 340 mg/ m^2 /dag ($n = 9$), 440 mg/ m^2 /dag ($n = 7$) en 570 mg/ m^2 /dag ($n = 5$). Van de 9 patiënten met chronische fase CML voor wie cytogenetische gegevens beschikbaar waren, bereikten respectievelijk 4 (44%) en 3 (33%) een complete en een partiële cytogenetische respons, met een MCyR van 77%.

In totaal 51 pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde en onbehandelde CML in de chronische fase werden geïncubeerd in een open-label, multicenter, eenarmige fase II onderzoek. Patiënten werden behandeld met imatinib 340 mg/ m²/dag, zonder onderbrekingen in afwezigheid van dosis beperkende toxiciteit. Imatinib behandeling induceert een snelle respons bij nieuw gediagnosticeerde kinderen met CML met een CHR van 78% na 8 weken therapie. De hoge CHR gaat gepaard met de ontwikkeling van een complete cytogenetische respons (CCyR) van 65%, vergelijkbaar met de resultaten 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 op basis van de Kaplan-Meier schatting van 5,6 maanden.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten in te dienen met imatinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Philadelphia chromosoom (bcr abl translocatie)-positieve chronische myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische onderzoeken bij Ph+ ALL

Nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL: In een gecontroleerde onderzoek (ADE10) van imatinib versus chemotherapie inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder, als imatinib als enig middel werd gebruikt leidde dit tot een significant hoger percentage van de complete hematologische respons dan chemotherapie (96.3% vs 50%, p=0.0001). Wanneer curatieve therapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht reageerden op chemotherapie, bereikten 9 patiënten (81.8%) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect werd geassocieerd met een hogere reductie van bcr-abl transcripten in de met imatinib behandelde patiënten dan in de chemotherapie groep na 2 weken behandeling (p=0.02). Alle patiënten kregen imatinib en consolidatie chemotherapie (zie tabel 3) na inductie en de niveaus van bcr-abl transcripten waren gelijk in de twee armen na 8 weken. Zoals verwacht op basis van het onderzoeksopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons die minimale residuele ziekte, hadden een beter resultaat in termen van zowel remissieduur (p=0.01) als in ziektevrije overleving (p=0.02).

De waargenomen resultaten in een groep van 211 nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL patiënten in vier ongecontroleerde klinische onderzoeken (AAU02, ADE04, AJP01 en AUS01) zijn consistent met de hierboven beschreven resultaten. Imatinib in combinatie met chemotherapie-inductie (zie tabel 3) resulteerde in een complete hematologische respons van 93% (147 van 158 evalueerbare patiënten) en in een belangrijk cytogenetische respons van 90% (19 van de 21 evalueerbare patiënten). De complete moleculaire respons was 48% (49 van de 102 evalueerbare patiënten). Ziektevrije overleving (DFS) en algehele overleving (OS) was steeds langer dan 1 jaar en ze waren superieur ten opzichte van de historische controlegroep (DFS p <0.001; OS p <0.0001) in twee studies (AJP01 en AUS01).

Tabel 3 Chemotherapie gebruikt in combinatie met imatinib

Studie ADE10	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathecale, dag 1
Remissie Inductie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 u), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 u) dag 1; Ara- C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32
Consolidatie therapie I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 u), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oraal, dag 1-20
Consolidatie therapie II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-5

Studie AAU02	
Inductie therapie (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg totale dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; prednisone 60 mg/m ² oraal, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oraal, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 40 mg
Consolidatie (<i>de novo</i> P ⁺ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 u i.v.(3 u), dag 1-4; mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1; methylprednisolone 40 mg intrathecaal, dag 1
Studie ADE04	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1
Inductie therapie I	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Inductie therapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 u), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 u), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oraal, dag 26-46
Consolidatie therapie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 u), dag 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 u) dag 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 u, q 12 u), dag 5
Studie AJP01	
Inductie therapie	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 u), dag 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-3; vincristine 1.3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m ² /dag oraal
Consolidatie therapie	Alternatieve chemotherapie traject: hoge dosis chemotherapie met: MTX 1 g/m ² i.v. (24 u), dag 1, and Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 u), dag 2-3, voor 4 rondes
Onderhoud	VCR 1.3 g/m ² i.v., dag 1; prednisolone 60 mg/m ² oraal, dag 1-5
Studie AUS01	
Inductie- consolidatie therapie	Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² i.v. (3 u, q 12 u), dag 1-3; vincristine 2 mg i.v., dag 4, 11; doxorubicine 50 mg/m ² i.v. (24 u), dag 4; DEX 40 mg/dag op dag 1-4 en 11-14, afgewisseld met MTX 1 g/m ² i.v. (24 u), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 u, q 12 u), dag 2-3 (totaal van 8)
Onderhoud	VCR 2 mg i.v. maandelijks voor 13 maanden; prednisolone 200 mg oraal, 5 dagen per maand voor 13 maanden
Alle behandelingen bevatten toediening van steroïden voor CNS profylaxe.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: intraveneus	

Pediatrische patiënten: In studie I2301 werden in totaal 93 pediatrische, adolescente en jongvolwassen patiënten (van 1 tot 22 jaar oud) met Ph⁺ ALL geïncludeerd in een open-label, multicentrum, sequentiële cohort-, niet-gerandomiseerde fase III-studie en behandeld met imatinib (340 mg/m²/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Imatinib werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en vroegere start van imatinib van cohort tot cohort; cohort 1 kreeg de laagste intensiteit en cohort 5 kreeg de hoogste intensiteit van imatinib (langste duur in dagen met continue dagelijkse dosering van imatinib gedurende de eerste 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 Chemotherapieregimes gebruikt in combinatie met imatinib in studie I2301

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

Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 1-4	MTX (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 8-28 Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dagen 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dagen 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dagen 29-33 MESNA i.v.: dagen 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 34-43
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 5	Craniale bestraling (alleen Blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die bij diagnose CNS1 en CNS2 zijn 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die bij diagnose CNS3 zijn VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 11-56 (geen 6-MP toedienen gedurende de 6-10 dagen van craniale bestraling, te beginnen op dag 1 van Cycli 5. Start 6-MP de 1e dag na het afronden van de craniale bestraling.) Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dagen 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-56 Methotrexaat (20 mg/m ² /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 voor respons waren, een hematologische respons van 30% (9% voltooid) en een belangrijke cytogenetische respons van 23%. (Belangrijk, van de 411 patiënten, werden 353 behandeld in een expanded access programma zonder het verzamelen van de primaire response gegevens.) De mediane tijd tot progressie in de algehele populatie van 411 patiënten met recidiverende / refractaire Ph+ ALL varieerde 2,6-3,1 maanden, en de mediane algehele overleving in de 401 evalueerbare patiënten varieerde 4,9-9 maanden. De gegevens waren vergelijkbaar wanneer een heranalyse werd uitgevoerd waarin alleen patiënten van 55 jaar of ouder zijn.

Klinische onderzoeken bij MDS / MPD

Ervaring met imatinib bij deze indicatie is zeer beperkt en is gebaseerd op hematologische en cytogenetische responscijfers. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of een verlengde overleving laten zien. Een open label, multicenter, fase II klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd, waarbij imatinib werd getest in diverse populaties van patiënten die lijden aan levensbedreigende ziektes, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. Deze studie omvatte 7 patiënten met MDS / MPD, die werden behandeld met 400 mg imatinib. Drie patiënten hadden een complete hematologische respons (CHR) en één patiënt had een partiële hematologische respons (PHR). Ten tijde van de oorspronkelijke analyse, hadden drie van de vier patiënten met een gedetecteerde PDGFR gen herschikkingen een hematologische respons (2 CHR en 1 PHR). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 20-72 jaar.

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

Bovendien werden nog eens 24 patiënten met MDS / MPD vermeld in 13 publicaties. 21 patiënten werden behandeld met imatinib 400 mg per dag, terwijl de andere 3 patiënten lagere doses kregen. In 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 (5 patiënten van onderzoek B2225) gerapporteerd. Deze patiënten kregen imatinib voor een mediaan van 47 maanden (bereik 24 dagen – 60 maanden). Bij 6 van deze patiënten is de follow up langer dan 4 jaar. Elf patiënten bereikten snel CHR; tien hadden volledige verdwijning van cytogenetische afwijkingen en een verlaging of verdwijning van fusietranscripten zoals gemeten met RT-PCR. Hematologische en cytogenetische responsen bleven respectievelijk gehandhaafd gedurende een mediaan van 49 maanden (range 19-60) en 47 maanden (range 16-59). De totale overleving is 65 maanden sinds de diagnose (bereik 25-234). Imatinib toediening aan patiënten zonder de genetische translocatie resulteert doorgaans in geen verbetering.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met MDS / MPD. Vijf (5) patiënten met MDS / MPD geassocieerd met PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 4 publicaties. De leeftijd van de patiënten varieerde van 3 maanden tot 4 jaar en imatinib werd toegediend in doses van 50 mg per dag of doses variërend dagelijks van 92.5-340 mg/m². Alle patiënten vertoonden een complete hematologische respons, cytogenetische respons en / of moleculair respons.

Klinische onderzoeken bij HES / CEL

Een open-label, multicenter, fase II klinisch onderzoek (B2225) werd uitgevoerd waarin imatinib werd getest in diverse populaties van patiënten die lijden aan levensbedreigende ziektes, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. In deze studie werden 14 patiënten met HES / CEL behandeld met 100 mg tot 1000 mg per dag imatinib. Verdere 162 patiënten met HES / CEL, vermeld in 35 gepubliceerde case reports en case serie, kregen imatinib bij doses van 75 mg tot 800 mg per dag. Cytogenetische afwijkingen werden beoordeeld bij 117 van de totale populatie van 176 patiënten. Bij 61 van deze 117 patiënten werd FIP1L1-PDGFR α fusie kinase geïdentificeerd. Nog eens vier HES patiënten bleken FIP1L1-PDGFR α -positief te zijn in andere 3 gepubliceerde rapporten. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α fusie kinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (bereik van 1+ tot 44+ maanden geschrapt ten tijde van de rapportage). Zoals vermeld in een recente publicatie bereikten 21 van de 65 patiënten ook complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (bereik 13-67 maanden). De leeftijd van de patiënten varieerde van 25-72 jaar. Bovendien werden verbeteringen in symptomatologie en andere orgaanfunctie afwijkingen gerapporteerd door de onderzoekers in de case reports. Verbeteringen werden gemeld in hart, zenuwstelsel, huid / onderhuid, ademhalings / borstkas / mediastinum, spier / bindweefsel / vasculair, gastro-intestinale en orgaansystemen.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met HES / CEL. Drie (3) patiënten met HES en CEL geassocieerd met PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 3 publicaties. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 16 jaar en imatinib werd toegediend in dosis van

300mg/m² per dag of doses van 200 tot 400 mg per dag. Alle patiënten bereikte complete hematologische respons, complete cytogenetische respons en / of complete moleculaire respons.

Klinische onderzoeken bij DFSP

Een fase II, open label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd met 12 patiënten met DFSP die werden behandeld met imatinib 800 mg per dag. De leeftijd van de DFSP patiënten varieerde van 23-75 jaar; DFSP was gemetastaseerd, lokaal recidiverend na initiële resectieve chirurgie en niet voor verdere resectieve chirurgie overwogen op het moment van de studie. Het primaire bewijs van werkzaamheid was gebaseerd op objectieve responscijfers. Van de 12 ingeschreven patiënten reageerde er 9, één compleet en acht gedeeltelijk. Drie van de partiële responders werden vervolgens ziektevrij door middel van chirurgie. De mediane behandelingsduur in onderzoek B2225 was 6.2 maanden, met een maximale duur van 24.3 maanden. Nog eens 6 DFSP patiënten behandeld met imatinib werden gerapporteerd in 5 gepubliceerde case reports, hun leeftijd variërend van 18 maanden tot 49 jaar. De volwassen patiënten gemeld in de gepubliceerde literatuur waren dagelijks behandeld met imatinib 400 mg (4 gevallen) of 800 mg (1 geval). 5 patiënten vertoonden een respons, 3 compleet en 2 gedeeltelijk. De mediane duur van de behandeling 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 van de imatinib behandeling.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met DFSP. Vijf (5) patiënten met DFSP en PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 3 publicaties. De leeftijd van deze patiënten varieerde van pasgeboren tot 14 jaar en imatinib werd toegediend in doses van 50 mg per dag of doses variërend van 400-520 mg/m². Alle patiënten vertoonden een partiële en / of volledige respons.

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, wanneer de plasmaconcentraties een steady state bereikt hadden.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor imatinib is 98%. Er was een hoge variabiliteit tussen patiënten 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 afname van de AUC (7,4%) in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Het effect van voorafgaande gastro-intestinale chirurgie op de geneesmiddelabsorptie is niet onderzocht.

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-zuur-glycoproteïne, met slechts weinig binding aan lipoproteïne.

Biotransformatie

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

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

De *in vitro* resultaten tonen aan dat CYP3A4 het belangrijkste humane P450 enzym is dat de biotransformatie van imatinib katalyseert. Van een reeks van potentiële co-medicaties (paracetamol,

aciclovir, allopurinol, amfotericine, cytarabine, erythromycine, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilline V) toonden alleen erythromycine (IC₅₀ 50 µM) en fluconazol (IC₅₀ 118 µM) een remming van het metabolisme van imatinib, dat klinische relevantie kan hebben.

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

Eliminatie

Op basis van de recovery van de verbinding(en) na een orale dosis van met ¹⁴C-gelabelde 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 zijn metabolieten.

Plasma farmacokinetiek

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers, was de t_{1/2} ongeveer 18 uur, wat erop wijst dat eenmaal daagse dosering geschikt is. De verhoging van de gemiddelde AUC met verhoging van de dosis was lineair en dosis-proportioneel binnen het doseringsinterval van 25-1.000 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 eenmaal daagse dosering.

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 ouder dan 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 de gemiddelde klaring naar verwachting 8,5 L/h is, terwijl voor een patiënt die 100 kg weegt de klaring zal stijgen tot 11,8 L/h. Deze verschillen worden niet als voldoende beschouwd om een dosisaanpassing op basis van kg lichaamsgewicht te rechtvaardigen. Er is geen effect 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 kinderen van 260 en 340 mg/m²/dag werd een gelijkwaardige blootstelling bereikt als met respectievelijk doseringen van 400 mg en 600 mg bij volwassen patiënten. De vergelijking van de AUC₍₀₋₂₄₎ op dag 8 en dag 1 bij de 340 mg/m²/dag dosering bleek een 1,7-voudige accumulatie na herhaalde eenmaal daagse toediening.

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/m² eenmaal per dag kregen (niet meer dan 400 mg eenmaal daags) of 340 mg/m² 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.

Orgaan functie stoornissen

Imatinib en zijn metabolieten worden niet in significante mate via de nieren uitgescheiden. Patiënten met milde en matige nierfunctiestoornissen blijken een hogere plasmablootstelling te hebben dan patiënten met een normale nierfunctie. De toename is ongeveer 1,5 tot 2-voudig, overeenkomend met

een 1,5-voudige verhoging van plasma AGP, waaraan imatinib sterk bindt. De vrije geneesmiddel klaring van imatinib is waarschijnlijk vergelijkbaar tussen patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie, aangezien de renale uitscheiding slechts een geringe eliminatieroute voor imatinib vertegenwoordigt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hoewel de resultaten van farmacokinetische analyses hebben aangetoond dat er aanzienlijke inter-individuele variatie is, nam de gemiddelde blootstelling aan imatinib niet toe bij patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een 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 veranderingen aan bij ratten, honden en apen, gepaard gaan met veranderingen in het beenmerg bij ratten en honden.

De lever was een doelorgaan bij ratten en honden. Milde tot matige verhoging van transaminasen en lichte dalingen van cholesterol, triglyceriden, totaal proteïne en albumine niveaus werden bij beide diersoorten waargenomen. Er werden geen histopathologische veranderingen waargenomen in rattenlever. Ernstige levertoxiciteit werd waargenomen bij honden die gedurende 2 weken behandeld werden, met verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire necrose, galweg necrose, en galweg hyperplasie.

Renale toxiciteit werd waargenomen bij apen die gedurende 2 weken behandeld werden, met focale mineralisatie en dilatatie van de renale tubuli en tubulaire nefrose. Bij verschillende van deze dieren werden verhoogde “blood urea nitrogen” (BUN) en creatinine waargenomen. Bij ratten werd hyperplasie van het transitionele epithelium in de renale papillen en in de urineblaas waargenomen bij doseringen van ≥ 6 mg/kg in het 13 weken durende onderzoek, zonder veranderingen in serum- of urineparameters. Een verhoogd aantal opportunistische infecties werd waargenomen bij chronische imatinib behandeling.

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

Imatinib werd niet als genotoxisch beschouwd wanneer het getest werd in een *in vitro* bacteriële celtest (Ames-test), een *in vitro* bepaling in zoogdiercellen (muis lymfoom) en een *in vivo* rat micronucleus test. Positief genotoxische effecten werden verkregen met imatinib in een *in vitro* zoogdiercel assay (Chinese hamster eierstok) voor clastogeniciteit (chromosoomafwijking) in de aanwezigheid van metabole activatie. Twee intermediaire producten van het productieproces, die ook aanwezig zijn in het eindproduct zijn positief voor mutagenese in de Ames test. Een van deze intermediaire producten was ook positief in de muislymfomtest.

In een fertiliteitsonderzoek, waarbij mannelijke ratten gedurende 70 dagen vóór paring gedoseerd werden, was het gewicht van testiculi 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 doseringen ≤ 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 vanaf 14 dagen voor de paring en verder tot dag 6 van de zwangerschap, was er geen effect op de paring of 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 doseringen ≤ 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 het aantal

doodgeboren pups en dat stierf tussen dag 0 en 4 postpartum verhoogd. In de F₁ nakomelingen waren bij hetzelfde dosisniveau de gemiddelde lichaamsgewichten gereduceerd vanaf de geboorte tot ze werden gedood en het aantal jongen dat het criterium bereikte voor de preputiale scheiding was licht gedaald. F₁ fertiliteit was niet beïnvloed, terwijl een toename van het aantal resorpties en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. De “No Observed Effect Level” (NOEL) voor zowel de moederdieren als de F₁ generatie was 15 mg/kg/dag (een vierde van de maximum humane dosis van 800 mg).

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

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

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

Papillomen/carcinomen van de preputiale/clitorale klier werden waargenomen vanaf 30 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,5 of 0,3 keer de humane dagelijkse blootstelling bedraagt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 0,4 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m²/dag. De “No Observed Effect Level” (NOEL) was 15 mg/kg/dag. De nieradenomen/carcinomen, de urineblaas en urethra papillomen, de dunne darm adenocarcinomen, de bijschildklieradenomen, benigne en maligne medullaire tumoren van de bijnieren en de niet-glandulaire maag papillomen/carcinomen werden waargenomen bij 60 mg/kg/dag, wat ongeveer 1,7 of 1 keer de humane dagelijkse blootstelling bedraagt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 1,2 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m²/dag. De No Observed Effect Level (NOEL) was 30 mg/kg/dag.

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

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

De werkzame stof imatinib vertoont een milieurisio voor sediment organismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules

Inhoud van de capsule:

Microkristallijn cellulose
Copovidon
Crospovidon
Natriumstearylumaraat
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Huls van de capsule:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleen glycol
Ammonia oplossing
Kalium hydroxide

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules

Inhoud van de capsule:

Microkristallijn cellulose
Copovidon
Crospovidon
Natriumstearylumaraat
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Huls van de capsule:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172)

Drukinkt:

Schellak
Zwart ijzeroxide (E172)
Propyleen glycol
Ammonia oplossing
Kalium hydroxide

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules

Inhoud van de capsule:

Microkristallijn cellulose
Copovidon
Crospovidon
Natriumstearylumaraat
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Huls van de capsule:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

IJzeroxide geel (E172)

IJzeroxide rood (E172)

IJzeroxide zwart (E172)

Drukinkt:

Schellakglazuur 45%

Zwart ijzeroxide (E172)

Propyleen glycol

Ammoniahydroxide 28%

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in order ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules

Al/PVC/Aclar blister. Een blister bevat 10 capsules.

Verpakkingen van 30 en 90 capsules.

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules

Al/PVC/Aclar blister. Een blister bevat 8 of 10 capsules.

Verpakkingen van 24, 48, 60, 96, 120 en 180 capsules.

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules

Al/PVC-PVDC blister. Een blister bevat 10 capsules.

Verpakkingen van 10, 30, 60 en 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Hanteren van geopende capsules door vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Aangezien uit dierproeven reproductietoxiciteit is gebleken, en het potentiële risico voor de menselijke foetus niet bekend is, dienen vrouwen in de vruchtbare leeftijd die capsules openen te worden geadviseerd om de inhoud met de nodige voorzichtigheid te behandelen en contact met de huid en ogen of inademing te voorkomen (zie rubriek 4.6). De handen moeten onmiddellijk na hanteren van geopende capsules worden gewassen.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
IJsland

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

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules
EU/1/13/825/001
EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules
EU/1/13/825/003
EU/1/13/825/004
EU/1/13/825/005
EU/1/13/825/006
EU/1/13/825/007
EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules
EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2013
Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten
Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,19 mg lecithine (soja) (E322)

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,75 mg lecithine (soja) (E322)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten

Ronde, biconvexe donkergele tot bruine filmomhulde tablet, diameter 9.2 mm, met het bedrijfslogo aan één zijde en "36" en een breukstreep aan de andere zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten

Ovale, biconvexe donkergele tot bruine filmomhulde tablet, 18,6 x 6,6 mm, met het bedrijfslogo aan één zijde en "37" en een breukstreep aan de andere zijde.

De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Imatinib Actavis is geïndiceerd voor de behandeling van

- pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (bcr-abl) positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML), voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijns behandeling wordt aangemerkt.
- pediatrische patiënten met Ph+ CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratie fase of in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten met Ph+ CML in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten en kinderen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph+ ALL) geïntegreerd met chemotherapie.
- volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL als monotherapie
- volwassen patiënten met myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD) geassocieerd met bloedplaatjes afkomstige groeifactor receptor (PDGFR) gen herschikkingen.
- volwassen patiënten met gevorderde hypereosinofiel syndroom (HES) en / of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met FIP1L1-PDGFR α omlegging.

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

Imatinig Actavis is geïndiceerd voor

- De behandeling van volwassen patiënten met inoperabele dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met terugkerende en / of gemetastaseerde DFSP die niet in aanmerking komen voor een operatie.

Bij volwassen en pediatrie patiënten, wordt de effectiviteit van imatinib gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische respons en progressievrije overleving bij CML, op hematologische en cytogenetische responscijfers in

Ph + ALL, MDS / MPD, op hematologisch responscijfers in HES / CEL en op objectieve responscijfers bij volwassen patiënten met inoperabele 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 voor deze ziekten laten zien.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden geïnitieerd door een arts met ervaring in de behandeling van patiënten met hematologische maligniteiten en maligne sarcomen.

Dosering

Dosering voor CML bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosis van imatinib is 600 mg/dag voor volwassen patiënten in de blastaire crisis. Blastaire crisis wordt gedefinieerd als blasten $\geq 30\%$ in bloed of beenmerg of extra-medullaire ziekte anders dan 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 het bereiken van een complete cytogenetische respons werd niet bestudeerd.

Dosisverhoging van 600 mg naar een maximum van 800 mg (400 mg tweemaal daags toegediend) bij patiënten met blastaire crisis kan worden overwogen bij afwezigheid van ernstige bijwerkingen en ernstige niet-leukemie gerelateerde neutropenie of trombocytopenie in de volgende gevallen: 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 nauwlettend worden gevolgd na een dosisverhoging, gezien de mogelijkheid tot een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor CML bij pediatrie patiënten

De dosering voor kinderen moet worden gebaseerd op het lichaamsoppervlak (mg/m^2). Een dosis van $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag wordt aanbevolen voor kinderen met chronische fase van CML en de gevorderde CML fasen (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden). De behandeling kan gegeven worden als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis verdeeld worden over twee toedieningen - een 's morgens en een 's avonds. De aanbevolen dosis is momenteel gebaseerd op een klein aantal pediatrie 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 naar $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ per dag (de totale dosis van 800 mg mag niet worden overschreden) kan worden overwogen bij kinderen indien er geen ernstige bijwerkingen of ernstige niet-leukemie-gerelateerde neutropenie of trombocytopenie zijn opgetreden, onder de volgende omstandigheden: bij progressie van de ziekte (op elk tijdstip), indien men er niet in slaagt een voldoende hematologische respons te bereiken na een behandeling van tenminste 3 maanden; indien men er niet in slaagt een cytogenetische respons te bereiken na een behandeling van 12

maanden; of bij verlies van een eerder bereikte hematologische en/of cytogenetische respons. Patiënten moeten nauwlettend worden gevolgd na een dosisverhoging, gezien de mogelijkheid tot een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doseringen.

Dosering voor Ph + ALL bij volwassen patiënten

De aanbevolen dosering van imatinib is 600 mg / dag voor volwassen patiënten met Ph + ALL. Hematologische experts van de behandeling van deze ziekte moet de therapie begeleiden in alle fasen van de zorg.

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

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

Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen

De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op de lichaamsoppervlakte (mg/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

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

Behandelingsduur: In het enige klinische onderzoek tot nu toe, werd de behandeling met imatinib voortgezet tot ziekteprogressie (zie rubriek 5.1). Op het moment van de analyse had de behandelingsduur een mediaan van 47 maanden (24 dagen – 60 maanden).

Dosering voor HES / CEL

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

Een dosisverhoging van 100 mg tot 400 mg kan worden overwogen in afwezigheid van bijwerkingen, als evaluaties wijzen op een onvoldoende respons op de therapie.

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

Dosering voor DFSP

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

Aanpassing in geval van bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

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

Als verhogingen van bilirubine $> 3 \times$ institutionele bovengrens van normaal (IULN) of van levertransaminasen $> 5 \times$ IULN optreden, moet imatinib worden gestopt totdat de bilirubine niveaus zijn teruggekeerd naar $< 1,5 \times$ IULN en de transaminasespiegels tot $< 2,5 \times$ IULN. De behandeling met imatinib mag dan voortgezet worden met een gereduceerde dagelijkse dosis. Bij volwassenen dient de dosis verlaagd te worden van 400 naar 300 mg of van 600 naar 400 mg, of van 800 mg naar 600 mg, en bij kinderen van 340 naar $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dag}$.

Hematologische bijwerkingen

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

Aanpassing van de dosis bij neutropenie en trombocytopenie:

HES / CEL (start dosis 100 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib zoals de vorige dosis (d.w.z. voor de ernstige bijwerking).
MDS / MPD (start dosis 400 mg) HES / CEL (dosis 400 mg)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib zoals de vorige dosis (d.w.z. voor de ernstige bijwerking). 3. In geval van heroptreden van ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes < $50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib bij verminderde dosis van 300 mg
Pediatrische chronische fase CML (bij een dosis van 340 mg/m^2)	ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $50 \times 10^9/L$	1. Stop imatinib tot ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat de behandeling met imatinib met de voorgaande dosis (d.w.z. voor het optreden van de ernstige bijwerking). 3. In hetgeval van heroptreden van ANC < $1.0 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib met een verminderde dosis van 260 mg/m^2.
CML in blastaire crisis en Ph+ ALL (startdosis 600 mg)	^a ANC < $0.5 \times 10^9/L$ en/of trombocyten < $10 \times 10^9/L$	1. Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiratie of – biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verlaag dan de dosis imatinib tot 400 mg. 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verlaag dan de dosis verder tot 300 mg. 4. Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds

		geen verband is met de leukemie, stop imatinib totdat $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 20 \times 10^9/L$, hervat daarna de behandeling met 300 mg.
Pediatrische acceleratie fase CML en blastaire crisis (startdosis 340 mg/m^2)	^a ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ en/of trombocyten $< 10 \times 10^9/L$	1. Controleer of de cytopenie verband houdt met de leukemie (beenmergaspiraats of – biopsie). 2. Indien er geen verband is tussen de cytopenie en de leukemie, verlaag de dosis imatinib tot 260 mg/m^2. 3. Indien de cytopenie gedurende 2 weken aanhoudt, verlaag dan de dosis verder tot 200 mg/m^2. 4. Indien de cytopenie gedurende 4 weken aanhoudt en er nog steeds geen verband is met de leukemie, stop imatinib tot $ANC \geq 1 \times 10^9/L$ en trombocyten $\geq 20 \times 10^9/L$, hervat daarna de behandeling met 200 mg/m^2.
DFSP (startdosis 800 mg)	ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$	1. Stop met imatinib totdat $ANC \geq 1.5 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Hervat behandeling met imatinib 600 mg 3. In geval van heroptreden van $ANC < 1.0 \times 10^9/L$ en / of bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/L$, herhaal stap 1 en hervat imatinib bij verminderde dosis van 400 mg
ANC = absoluut aantal neutrofiële granulocyten ^a optredend na een behandelingsduur van tenminste 1 maand		

Speciale patiëntgroepen

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

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

Leverinsufficiëntie: Imatinib wordt voornamelijk via de lever gemetaboliseerd. De minimale aanbevolen dosis van 400 mg per dag moet worden gegeven aan patiënten met milde, matige of

ernstige leverfunctiestoornissen. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

Classificatie van leverfunctiestoornissen:

Leverfunctiestoornissen	Lever functie testen
Mild	Totaal bilirubine: = 1.5 ULN AST: > ULN (kan normaal zijn of < ULN indien totaal bilirubine is > ULN)
Matig	Totaal bilirubine: > 1.5-3.0 ULN AST: elke waarde
Ernstig	Totaal bilirubine: > 3-10 ULN AST: elke waarde

ULN = gebruikelijke “upper limit of normal”

AST = aspartaat aminotransferase

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

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

Wijze van toediening

Voor doseringen van 400 mg en hoger (zie dosisaanbevelingen hierboven) is een 400 mg tablet (niet deelbaar) beschikbaar.

Voor andere doseringen dan 400 mg en 800 mg (zie dosisaanbevelingen hierboven) is een deelbaar 100 mg tablet beschikbaar.

De voorgeschreven dosering moet oraal worden ingenomen bij de maaltijd met een groot glas water om het risico op gastro-intestinale irritaties te minimaliseren. Doseringen van 400 mg of 600 mg dienen eenmaal daags te worden toegediend, terwijl een dagelijkse dosering van 800 mg als 400 mg tweemaal per dag dient te worden toegediend, 's morgens en 's avonds.

Voor patiënten die geen filmomhulde tabletten kunnen inslikken, mogen de tabletten worden gedispergeerd in een glas niet-bruisend water of appelsap. Het benodigde aantal tabletten moet in de juiste hoeveelheid drank (ongeveer 50 ml voor een 100 mg tablet en 200 ml voor een 400 mg tablet) worden geplaatst en geroerd met een lepel. De suspensie moet onmiddellijk worden toegediend na volledig uiteenvallen van de tablet(ten).

4.3 Contra-indicaties

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

Overgevoeligheid voor soja of pinda.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer imatinib gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt toegediend, bestaat er een risico op geneesmiddeleninteracties. Voorzichtigheid is geboden wanneer imatinib wordt ingenomen met proteaseremmers, azoolantimycotica, bepaalde macroliden (zie rubriek 4.5), CYP3A4 substraten met

een beperkt therapeutische bereik (e.g. cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetacel, quinidine of warfarine en andere coumarinederivaten) (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van imatinib en andere geneesmiddelen die CYP3A4 induceren (b.v. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital of *Hypericum perforatum*, ook bekend als St. Janskruid), kan de blootstelling aan imatinib significant reduceren, en mogelijk het risico op falen van de therapie verhogen. Daarom dient gelijktijdig gebruik van krachtige CYP3A4 inductoren met imatinib te worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Hypothyroïdie

Klinische gevallen van hypothyroïdie 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 vindt plaats via de nieren. Bij patiënten met leverfunctiestoornissen (mild, matig of ernstig) dienen de perifere bloedwaarden en leverenzymen zorgvuldig te worden gecontroleerd (zie rubrieken 4.2, 4.8 en 5.2). Notie moet worden genomen van het feit dat GIST-patiënten levermetastasen kunnen hebben die tot een hepatische stoornis kunnen leiden.

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

Vocht retentie

Gevalen van ernstige vochtretentie (pleurale effusie, oedeem, longoedeem, ascites, oppervlakkig oedeem) zijn gemeld bij ongeveer 2,5% van de nieuw gediagnosticeerde CML patiënten die imatinib gebruiken. Daarom is het sterk aanbevolen patiënten regelmatig te wegen. Een onverwacht snelle gewichtstoename dient zorgvuldig onderzocht te worden en indien nodig dienen passende ondersteunende zorg en therapeutische maatregelen te worden genomen. In klinische studies was er een verhoogde incidentie van deze bijwerkingen bij oudere patiënten en patiënten met een voorgeschiedenis van een hartaandoening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten met cardiale disfunctie.

Patiënten met hartaandoeningen

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

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

Myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten met PDGFR gen herschikkingen zijn mogelijk geassocieerd met hoge eosinofiel concentraties. Onderzoek door een cardioloog, het maken van een echocardiogram en de bepaling van serum troponine dient daarom te worden overwogen bij patiënten met HES/CEL, en bij patiënten met MDS/MPD geassocieerd met hoge eosinofiel concentraties, voordat imatinib wordt toegediend. Als één van beide af wijkt, dient een vervolgbezoek 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 therapie.

Gastro-intestinale hemorragie

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

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

Tumorlyssyndroom

Als gevolg van het mogelijk optreden van tumorlyssyndroom (TLS), zijn correctie van klinisch significante dehydratatie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór de initiatie van imatinib (zie rubriek 4.8).

Hepatitis B-reactivering

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

Voorafgaand aan een behandeling met Imatinib Actavis, 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 Actavis noodzakelijk is, dienen nauwkeurig te worden gevolgd op tekenen en symptomen van een actieve HBV-infectie gedurende de behandeling en tot enkele maanden na beëindiging van de behandeling (zie rubriek 4.8).

Fototoxiciteit

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

Trombotische microangiopathie

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

Laboratorium testen

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. Echter, het optreden van deze cytopenieën is waarschijnlijk gerelateerd aan de fase van de ziekte die behandeld wordt en ze kwamen vaker voor bij patiënten in de acceleratie fase van

CML of in de blastaire crisis dan bij patiënten met chronische fase van CML. De behandeling met imatinib kan onderbroken worden of de dosis kan verlaagd worden, zoals aanbevolen in rubriek 4.2.

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

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie, blijkt de imatinib plasma blootstelling hoger dan die 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 een ernstige nierfunctiestoornis dienen met voorzichtigheid te worden behandeld. De dosis kan worden verlaagd indien deze niet wordt verdragen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

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 populatie

Er zijn gevallen van groeivertraging gemeld bij kinderen en jonge adolescenten die imatinib gebruiken. In een observationele studie in de pediatrie 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 kinderen die met imatinib worden behandeld, is aanbevolen (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Lecithine (soja)

Dit geneesmiddel bevat lecithine (soja). Patiënten die allergisch zijn voor pinda of soja, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Actieve stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen verhogen:

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

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen verlagen:

Stoffen die de CYP3A4 activiteit induceren, b.v. dexamethason, fenytoïne, carbamazepine, rifampicine, fenobarbital, fosfenytoïne, primidone of *Hypericum perforatum*, ook bekend als St. Janskruid) kunnen de blootstelling aan imatinib significant reduceren en hiermee het risico op falen van de behandeling verhogen. Een voorbehandeling met meerdere doses rifampicine 600 mg gevolgd door een enkele dosis van 400 mg imatinib resulteerde in een afname van de C_{max} en AUC_(0-∞) van ten minste 54% en 74% van de respectievelijke waarden zonder behandeling met rifampicine. Soortgelijke

resultaten werden waargenomen bij patiënten met maligne gliomen die werden behandeld met imatinib terwijl zij enzym-inducerende anti-epileptica (EIAEDs) gebruikten, zoals carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne. De plasma-AUC van imatinib verminderde met 73% in vergelijking met patiënten die geen EIAEDs gebruikten. 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 een remming van CYP3A4 door imatinib. Daarom is voorzichtigheid aanbevolen bij het toedienen van imatinib en CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische breedte (bv. ciclosporine, pimozone, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, di-ergotamine, fentanyl, alfentanil, terfenadine, bortezomib, docetaxel en quinidine). Imatinib kan de plasmaconcentratie verhogen van andere door CYP3A4 gemetaboliseerde geneesmiddelen (b.v. triazol-benzodiazepines, dihydropyridine calciumantagonisten, bepaalde HMG-CoA-reductase remmers, i.e. statines, enz.).

Door bekende verhoogde risico's op bloeding in combinatie met het gebruik van imatinib (b.v. bloedingen), zouden patiënten die anti-coagulatie nodig hebben laag moleculair gewicht of standaard heparine moeten gebruiken in plaats van cumarine derivaten zoals warfanine.

In vitro remt imatinib de cytochroom P450 iso-enzym CYP2D6-activiteit in concentraties vergelijkbaar met deze die de CYP3A4-activiteit beïnvloeden. Imatinib, tweemaal daags 400 mg, had een remmend effect op het CYP2D6-gemedieerde metoprololmetabolisme, C_{max} en AUC van metoprolol waren verhoogd met ongeveer 23% (90% CI [1.16-1.30]). Dosisaanpassingen blijken niet nodig te zijn wanneer imatinib gelijktijdig wordt toegediend met CYP2D6 substraten. Voorzichtigheid is echter geboden voor CYP2D6 substraten met een smalle therapeutische breedte, zoals metoprolol. Bij patiënten die worden behandeld met metoprolol dient klinische controle te worden overwogen.

In vitro remt imatinib de paracetamol O-glucuronidering met een K_i waarde van 58,5 micromol/L. Deze remming werd *in vivo* na toediening van imatinib 400 mg en paracetamol 1000 mg niet waargenomen. Hogere doses van 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 gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.4). Voorzichtigheid wordt daarom aanbevolen. Echter, het mechanisme van de waargenomen interactie is momenteel niet bekend.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet worden aangeraden om effectieve contraceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Imatinib Actavis.

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 genomen hadden. Uit dieronderzoek is echter reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de foetus is niet bekend. Imatinib mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Als het wordt gebruikt tijdens de zwangerschap, moet de patiënt worden geïnformeerd over het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is beperkte informatie over de imatinib verdeling in de moedermelk. Onderzoeken bij twee vrouwen die borstvoeding gaven lieten zien dat zowel imatinib als de actieve metaboliet kan worden gedistribueerd in de 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, dit suggereert grotere distributie van de metaboliet in de melk. Gezien de gecombineerde concentratie van imatinib en zijn metaboliet en de maximale dagelijkse melkinname door zuigelingen, wordt verwacht dat de totale blootstelling laag is (~ 10% van een therapeutische dosis). Echter, aangezien de effecten van een lage dosis blootstelling van de zuigeling aan imatinib onbekend zijn, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Imatinib Actavis.

Vruchtbaarheid

In niet-klinische studies, werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet beïnvloed, hoewel er effecten op voortplantingsparameters werden waargenomen (zie rubriek 5.3). Studies over het effect op de vruchtbaarheid en gametogenese bij patiënten die imatinib gebruiken zijn niet uitgevoerd. Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid bij imatinib-behandeling moeten dit met hun arts bespreken.

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, roebel zien en slaperigheid. Daarom zou voorzichtigheid moeten worden aangeraden bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

In klinische onderzoeken bij CML werd het stopzetten van het geneesmiddel vanwege geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen waargenomen bij 2,4% van de nieuw gediagnosticeerde patiënten, 4% van de patiënten in de late chronische fase na falen van interferon therapie, 4% van de patiënten in de acceleratiefase na falen van interferon therapie en 5% van de patiënten in de blastaire crisis na falen van interferon therapie. Bij GIST werd bij 4 % van de patiënten het onderzoeksgeneesmiddel stopgezet vanwege geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen.

De bijwerkingen waren vergelijkbaar bij alle indicaties, met twee uitzonderingen. Er werd meer myelosuppressie gezien bij CML patiënten dan bij GIST patiënten, wat waarschijnlijk te wijten is aan de onderliggende ziekte. In het onderzoek bij patiënten met inoperabele en/of gemetastaseerde GIST, traden CTC graad 3/4 gastro-intestinale bloedingen op bij 7 (5%) patiënten, intra-tumorale bloedingen (bij 3 patiënten) of beide (bij 1 patiënt). GI tumoren kunnen de bron zijn geweest van de gastro-intestinale bloedingen (zie rubriek 4.4). GI en tumorale bloedingen kunnen ernstig zijn en soms fataal. De meest gerapporteerde ($\geq 10\%$) geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen in beide gevallen waren lichte misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, vermoeidheid, spierpijn, spierkrampen en uitslag. Oppervlakkige oedemen werden vaak waargenomen bij alle studies 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 het verlagen van de dosis van imatinib.

Wanneer imatinib werd gecombineerd met hoge dosis chemotherapie bij Ph⁺ ALL patiënten, werd voorbijgaande levertoxiciteit in de vorm van verhoging van transaminase 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.

Verskillende 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 imatinib tijdelijk stop te zetten en door diuretica en andere gepaste ondersteunende maatregelen. Echter, sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig of levensbedreigend zijn en een aantal patiënten met blastaire crisis met een complexe klinische voorgeschiedenis van pleurale effusie, congestief hartfalen en nierfalen overleden. In klinische onderzoeken bij kinderen waren geen speciale veiligheidsbevindingen.

Bijwerkingen

Bijwerkingen die vaker gemeld zijn dan een enkel geïsoleerd geval worden hieronder opgesomd volgens de systeem orgaan klasse en volgens frequentie. De frequentie categorieën zijn gedefinieerd volgens de volgende afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ tot $<1/1,000$), zeer zelden ($<1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst.

Bijwerkingen en hun frequenties zijn gemeld in Tabel 1.

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

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

<i>Vaak</i>	Slapeloosheid
<i>Soms</i>	Depressie, verminderd libido, angst
<i>Zelden</i>	Verwardheid
Zenuwstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Hoofdpijn ²
<i>Vaak</i>	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie
<i>Soms</i>	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornis, ischias, rusteloze benen syndroom, tremor, hersenbloeding
<i>Zelden</i>	Verhoogde intracraniale druk, convulsies, optische neuritis
<i>Niet bekend</i>	Cerebraal oedeem*
Oogaandoeningen	
<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*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
<i>Soms</i>	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoeningen	
<i>Soms</i>	Hartkloppingen, tachycardie, congestief hartfalen ³ , longoedeem
<i>Zelden</i>	Aritmie, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardiale effusie
<i>Niet bekend</i>	Pericarditis*, harttamponade*
Bloedvataandoeningen⁴	
<i>Vaak</i>	Blozen, bloeding
<i>Soms</i>	Hypertensie, bloeduitstorting, subduraal hematoom, perifeer koudegevoel, hypotensie, fenomeen van Raynaud
<i>Niet bekend</i>	Trombose/embolie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Dyspneu, epistaxis, hoesten
<i>Soms</i>	Pleurale effusie, faryngolaryngeale pijn, faryngitis
<i>Zelden</i>	Pleurapijn, longfibrose, pulmonale hypertensie, longbloeding
<i>Niet bekend</i>	Acuut respiratoir falen ¹¹ *, interstitiële longaandoening*
Maagdarmsstelselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn ⁶
<i>Vaak</i>	Flatulentie, opgezet buik, gastro-oesofageale reflux, obstipatie, droge mond, gastritis
<i>Soms</i>	Stomatitis, zweren in de mond, gastro-intestinale bloedingen ⁷ , oprispingen, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, haematemeses, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
<i>Zelden</i>	Colitis, ileus, inflammatoire darmziekte
<i>Niet bekend</i>	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, "gastric antral vascular ectasia" (GAVE)*
Lever- en galaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Verhoogde leverenzymen
<i>Soms</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht
<i>Zelden</i>	Leverfalen ⁸ , levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczeem/uitslag
<i>Vaak</i>	Pruritus, oedeem in het gezicht, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, fotosensitiviteitsreactie
<i>Soms</i>	Pustulaire huidauitslag, kneuzing, toegenomen zweten, urticaria, ecchymose, verhoogde neiging tot kneuzingen, hypotrichosis, huid hypopigmentatie, exfoliatieve dermatitis, onychoclasis, folliculitis, petechiën, psoriasis,

	purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties
<i>Zelden</i>	Acute febriele neutrofiele dermatose (syndroom van Sweet), nagel verkleuring, angioneurotisch oedeem, vesiculaire uitslag, erythema multiforme, leucocytoclastische vasculitis, Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)
<i>Niet bekend</i>	Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom*, lichenoid keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Spierspasmen en krampen, musculoskeletale pijn waaronder myalgie ⁹ , artralgie, botpijn ¹⁰
<i>Vaak</i>	Gewrichtszwelling
<i>Soms</i>	Gewrichts- en spierstijfheid
<i>Zelden</i>	Spierzwakte, artritis, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Niet bekend</i>	Avasculaire necrose/heupnecrose*, groeivertraging bij kinderen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
<i>Soms</i>	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde urinaire frequentie
<i>Niet bekend</i>	Chronisch nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
<i>Soms</i>	Gynaecomastie, erectiestoornissen, menorrhagie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, borstvergroting, scrotumooedeem
<i>Zelden</i>	Hemorragische corpus luteum-hemorragische ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
<i>Zeer vaak</i>	Vochtretentie en oedeem, vermoeidheid
<i>Vaak</i>	Zwakke, koorts, anasarca, koude rillingen, rigor
<i>Soms</i>	Pijn op de borst, malaise
Onderzoeken	
<i>Zeer vaak</i>	gewichtstoename
<i>Vaak</i>	gewichtsafname
<i>Soms</i>	Verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedcreatinefosfokinase, verhoogd bloedlactaatdehydrogenase, verhoogde alkalische fosfatase in bloed
<i>Zelden</i>	Verhoogd bloedamylase

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

- 1 Pneumonie werd het meest gemeld bij patiënten met getransformeerde CML en bij patiënten met GIST.
- 2 Hoofdpijn kwam het meest voor bij GIST-patiënten.
- 3 Op een patiënt-jaarbasis werden meer cardiale gebeurtenissen met inbegrip van congestief hartfalen vaker waargenomen bij patiënten met getransformeerde CML dan bij patiënten met chronische CML.
- 4 Blozen werd het vaakst gemeld bij GIST patiënten en bloeden (hematoom, hemorragie) werd het vaakst gemeld bij patiënten met GIST en met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC).
- 5 Pleurale effusie werd vaker gemeld bij patiënten met GIST en bij patiënten met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC) dan bij patiënten met chronische CML.
- 6+7 Buikpijn en maagdarmbloedingen werden het meest waargenomen bij GIST-patiënten.
- 8 Enkele fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose zijn gemeld.
- 9 Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
- 10 Pijn van de skeletspieren en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij GIST-patiënten.

- 11 Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.

Afwijkende laboratoriumwaarden

Hematologie

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

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

Biochemie

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatitis B-reactivering

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het 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 spontaan gemeld en in de literatuur gerapporteerd. In geval van

overdosering moet de patiënt worden geobserveerd en dient geschikte symptomatische behandeling te worden gegeven. De gerapporteerde resultaten waren in deze gevallen in het algemeen "verbeterd" of "hersteld". Bijwerkingen die zijn gemeld op verschillende doseringen zijn als volgt:

Volwassen populatie

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

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

6400 mg (enkelvoudige dosis): Er is een geval gemeld in de literatuur van een patiënt waarbij misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, zwelling van het gezicht, verminderd aantal neutrofielen, en verhoogde transaminasen optraden.

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

Pediatrische patiënten

Bij een 3 jaar oude jongen blootgesteld aan een enkele dosis van 400 mg traden als bijwerkingen op: braken, diarree en anorexia en een andere 3 jaar oude jongen blootgesteld aan een enkele dosis van 980 mg had een verminderd aantal witte bloedcellen en diarree.

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, Bcr-abl-tyrosinekinaseremmers, ATC-code: L01EA01

Werkingsmechanisme

Imatinib is een klein molecuul proteïne-tyrosine kinase remmer die de activiteit van het Bcr-Abl tyrosine kinase (TK) sterk remt, alsook diverse receptor TKs: 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 bèta (PDGFR alfa en bèta PDGFR). Imatinib kan ook cellulaire processen remmen gemedieerd door activering van deze receptor kinases.

Farmacodynamische effecten

Imatinib is een proteïne-tyrosine kinase remmer die Bcr/Abl tyrosine kinase krachtig remt zowel op *in vitro*, als op cellulair en *in vivo* niveau. De verbinding remt op selectieve wijze de proliferatie en induceert apoptose zowel bij Bcr-Abl positieve cellijnen als "verse" leukemische cellen van Philadelphia chromosoom positieve CML en acute lymfatische leukemie (ALL)patiënten.

In vivo vertoont de verbinding als monotherapie anti-tumor activiteit bij diermodellen die Bcr Abl positieve tumorcellen gebruiken.

Imatinib is een inhibitor van de receptor tyroside kinase platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, en remt PDGF-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 onderzoeken bij chronische myeloïde leukemie

De effectiviteit 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 ziekte-gerelateerde symptomen of een verlengde overleving.

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

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

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

De primaire werkzaamheidsvariabele was de mate van hematologische respons, uitgedrukt hetzij als een complete hematologische respons, geen bewijzen van leukemie (dit is klaring van blasten van het merg en het bloed, maar zonder een volledig perifeer bloedherstel zoals bij een complete respons), of terugkeer naar de chronische fase van CML. In deze studie bereikte 31% van de patiënten een hematologische respons (36% in onbehandelde patiënten en 22% bij voorbehandelde patiënten) (Tabel 2). De respons was ook hoger in de patiënten behandeld met 600 mg (33%) in vergelijking met de patiënten behandeld met 400 mg (16%, $p = 0,0220$). De huidige schatting van de mediane overleving van onbehandelde en voorbehandelde patiënten was respectievelijk 7,7 en 4,7 maanden.

Lymfoïde blasten crisis: een beperkt aantal patiënten werd geïncludeerd in fase I studies ($n = 10$). De mate van hematologische respons was 70% bij een behandelingsduur van 2-3 maanden.

Tabel 2 Respons bij volwassen CML studie

	Studie 0102 38-maanden gegevens Myeloïde blastaire crisis ($n=260$)
	% of patients (CI95%)
Hematologische respons ¹	31% (25.2–36.8)
Complete hematologische respons (CHR)	8%
Geen bewijs van leukemie (NEL)	5%
Terugkeer naar de chronische fase (RTC)	18%
Major cytogenetische respons ²	15% (11.2–20.4)
Compleet	7%
(bevestigd3) [95% CI]	(2%) [0.6–4.4]
Gedeeltelijk	8%

1 Hematologische respons criteria (elke respons te bevestigen na ≥ 4 weken):

CHR: In onderzoek 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/L$, geen bloed blasten, BM blasten $<5\%$ en geen extramedullaire ziekte]

NEL Zelfde criteria als voor CHR maar ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ en bloedplaatjes $\geq 20 \times 10^9/L$

RTC $<15\%$ blasten BM en PB, $<30\%$ blasten+promyelocyten in BM en PB, $<20\%$ basofielen in PB, geen andere extramedullaire ziekte dan milt en lever.

BM = beenmerg, PB = perifere bloed

2 Cytogenetische respons criteria:

Een belangrijke respons combineert zowel de complete als de partiële respons: complete (0% Ph+ metafases), partiële (1–35%)

³ Complete cytogenetische respons, bevestigd door een tweede cytogenetische beenmerg-evaluatie. Ten minste een maand na de initiële beenmergonderzoek.

Pediatrische patiënten: Een totaal van 26 pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar met ofwel chronische fase CML (n = 11) of CML in blastaire crisis of Ph+ acute leukemie (n = 15) werd geïncordeerd in een dosis-oplopende fase I trial. Dit was een populatie van zwaar voorbehandelde patiënten, aangezien 46% eerder BMT had ondergaan en 73% een voorafgaande multi-agens chemotherapie. Patiënten werden behandeld met doseringen van imatinib van 260 mg/ m²/dag (n = 5), 340 mg/ m²/dag (n = 9), 440 mg/ m²/dag (n = 7) en 570 mg/ m²/dag (n = 5). Van de 9 patiënten met chronische fase CML voor wie cytogenetische gegevens beschikbaar waren, bereikten respectievelijk 4 (44%) en 3 (33%) een complete en een partiële cytogenetische respons, met een MCyR van 77%.

In totaal 51 pediatrische patiënten met nieuw gediagnosticeerde en onbehandelde CML in de chronische fase werden geïncordeerd in een open-label, multicenter, eenarmige fase II onderzoek. Patiënten werden behandeld met imatinib 340 mg/ m²/dag, zonder onderbrekingen in afwezigheid van dosis beperkende toxiciteit. Imatinib behandeling induceert een snelle respons bij nieuw gediagnosticeerde kinderen met CML met een CHR van 78% na 8 weken therapie. De hoge CHR gaat gepaard met de ontwikkeling van een complete cytogenetische respons (CCyR) van 65%, vergelijkbaar met de resultaten 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 op basis van de Kaplan-Meier schatting van 5,6 maanden.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft afgezien van de verplichting om de resultaten in te dienen met imatinib in alle subgroepen van pediatrische patiënten met Philadelphia chromosoom (bcr abl translocatie)-positieve chronische myeloïde leukemie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Klinische onderzoeken bij Ph+ ALL

Nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL: In een gecontroleerde onderzoek (ADE10) van imatinib versus chemotherapie inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder, als imatinib als enig middel werd gebruikt leidde dit tot een significant hoger percentage van de complete hematologische respons dan chemotherapie (96.3% vs 50%, p=0.0001). Wanneer curatieve therapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht reageerden op chemotherapie, bereikten 9 patiënten (81.8%) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect werd geassocieerd met een hogere reductie van bcr-abl transcripten in de met imatinib behandelde patiënten dan in de chemotherapie groep na 2 weken behandeling (p=0.02). Alle patiënten kregen imatinib en consolidatie chemotherapie (zie tabel 3) na inductie en de niveaus van bcr-abl transcripten waren gelijk in de twee armen na 8 weken. Zoals verwacht op basis van het onderzoeksopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons die minimale residuele ziekte, hadden een beter resultaat in termen van zowel remissieduur (p=0.01) als in ziektevrije overleving (p=0.02).

De waargenomen resultaten in een groep van 211 nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL patiënten in vier ongecontroleerde klinische onderzoeken (AAU02, ADE04, AJP01 en AUS01) zijn consistent met de hierboven beschreven resultaten. Imatinib in combinatie met chemotherapie-inductie (zie tabel 3) resulteerde in een complete hematologische respons van 93% (147 van 158 evalueerbare patiënten) en

in een belangrijk cytogenetische respons van 90% (19 van de 21 evalueerbare patiënten). De complete moleculaire respons was 48% (49 van de 102 evalueerbare patiënten). Ziektevrije overleving (DFS) en algehele overleving (OS) was steeds langer dan 1 jaar en ze waren superieur ten opzichte van de historische controlegroep (DFS $p < 0.001$; OS $p < 0.0001$) in twee studies (AJP01 en AUS01).

Tabel 3 Chemotherapie gebruikt in combinatie met imatinib

Studie ADE10	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathecale, dag 1
Remissie Inductie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dag 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 u), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 u) dag 1; Ara- C 60 mg/m ² i.v., dag 22-25, 29-32
Consolidatie therapie I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 u), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oraal, dag 1-20
Consolidatie therapie II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-5
Studie AAU02	
Inductie therapie (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg totale dose i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dag 1, 8; prednisone 60 mg/m ² oraal, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oraal, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecale, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecale, dag 1, 8, 15, 22; methylprednisolone 40 mg
Consolidatie (<i>de novo</i> P+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 u i.v. (3 u), dag 1-4; mitoxantrone 10 mg/m ² i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecale, dag 1; methylprednisolone 40 mg intrathecale, dag 1
Studie ADE04	
Voorfase	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecale, dag 1
Inductie therapie I	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dag 6-7, 13-14
Inductie therapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 u), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 u), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oraal, dag 26-46
Consolidatie therapie	DEX 10 mg/m ² oraal, dag 1-5; vindesine 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 u), dag 1; etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 u) dag 4-5; Ara- C 2x 2 g/m ² i.v. (3 u, q 12 u), dag 5
Studie AJP01	
Inductie therapie	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 u), dag 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 u), dag 1-3; vincristine 1.3 mg/m ² i.v., dag 1, 8, 15, 21; prednisolone 60 mg/m ² /dag oraal
Consolidatie therapie	Alternatieve chemotherapie traject: hoge dosis chemotherapie met: MTX 1 g/m ² i.v. (24 u), dag 1, and Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 u), dag 2-3, voor 4 rondes
Onderhoud	VCR 1.3 g/m ² i.v., dag 1; prednisolone 60 mg/m ² oraal, dag 1-5

Studie AUS01

Inductie- consolidatie therapie Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m² i.v. (3 u, q 12 u), dag 1-3; vincristine 2 mg i.v., dag 4, 11; doxorubicine 50 mg/m² i.v. (24 u), dag 4; DEX 40 mg/dag op dag 1-4 en 11-14, afgewisseld met MTX 1 g/m² i.v. (24 u), dag 1, Ara-C 1 g/m² i.v. (2 u, q 12 u), dag 2-3 (totaal van 8)

Onderhoud VCR 2 mg i.v. maandelijks voor 13 maanden; prednisolone 200 mg oraal, 5 dagen per maand voor 13 maanden

Alle behandelingen bevatten toediening van steroïden voor CNS profylaxe.

Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclophosphamide; DEX: dexamethasone; MTX: methotrexate; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: Teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: intraveneus

Pediatrische patiënten: In studie I2301 werden in totaal 93 pediatrische, adolescente en jongvolwassen patiënten (van 1 tot 22 jaar oud) met Ph+ ALL geïncludeerd in een open-label, multicentrum, sequentiële cohort-, niet-gerandomiseerde fase III-studie en behandeld met imatinib (340 mg/m²/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Imatinib werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en vroegere start van imatinib van cohort tot cohort; cohort 1 kreeg de laagste intensiteit en cohort 5 kreeg de hoogste intensiteit van imatinib (langste duur in dagen met continue dagelijkse dosering van imatinib gedurende de eerste 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 Chemotherapieregimes gebruikt in combinatie met imatinib in studie I2301

Consolidatie blok 1 (3 weken)	VP-16 (100 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1-5 Ifosfamide (1,8 g/m ² /dag, i.v.): dagen 1-5 MESNA (360 mg/m ² /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 ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dag 1 ARA-C (3 g/m ² /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 ² /dag, i.v.): dagen 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dagen 1 en 2 CPM (250 mg/m ² /dosis q12h x 4 doses, i.v.): dagen 3 en 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-7 en 15-21

Intensivering blok 1 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dagen 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² 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 ² /dag, i.v.): dagen 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 22-26 MESNA (150 mg/m ² /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 ² , q12h, i.v.): dagen 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dag 44
Reïnductie blok 2 (3 weken)	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1, 8 en 15 DAUN (45 mg/m ² /dag bolus, i.v.): dagen 1 en 2 CPM (250 mg/m ² /dosis q12h x 4 doses, iv): dagen 3 en 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dag 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 5-14 of tot ANC >1500 post nadir Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1 en 15 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-7 en 15-21
Intensivering blok 2 (9 weken)	Methotrexaat (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dagen 1 en 15 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² 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 ² /dag, i.v.): dagen 22-26 CPM (300 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 22-26 MESNA (150 mg/m ² /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 ² , q12h, i.v.): dagen 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dag 44
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 1-4	MTX (5 g/m ² gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorine (75 mg/m ² na 36 uur, i.v.; 15 mg/m ² i.v. of PO q6h x 6 doses)iii: dagen 2 en 3 Drievoudige IT-therapie (aangepast voor de leeftijd): dagen 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 8-28 Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dagen 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dagen 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dagen 29-33 MESNA i.v.: dagen 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dagen 34-43
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 5	Craniale bestraling (alleen Blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die bij diagnose CNS1 en CNS2 zijn 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die bij diagnose CNS3 zijn VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 11-56 (geen 6-MP toedienen gedurende de 6-10 dagen van craniale bestraling, te beginnen op dag 1 van Cycli 5. Start 6-MP de 1e dag na het afronden van de craniale bestraling.) Methotrexaat (20 mg/m ² /week, PO): dagen 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dag, i.v.): dagen 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dag, PO): dagen 1-56 Methotrexaat (20 mg/m ² /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 geïncubeerd 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 voor respons waren, een hematologische respons van 30% (9% voltooid) en een belangrijke cytogenetische respons van 23%. (Belangrijk, van de 411 patiënten, werden 353 behandeld in een expanded access programma zonder het verzamelen van de primaire response gegevens.) De mediane tijd tot progressie in de algehele populatie van 411 patiënten met recidiverende / refractaire Ph+ ALL varieerde 2.6-3.1 maanden, en de mediane algehele overleving in de 401 evalueerbare patiënten varieerde 4.9-9 maanden. De gegevens waren vergelijkbaar wanneer een heranalyse werd uitgevoerd waarin alleen patiënten van 55 jaar of ouder zijn.

Klinische onderzoeken bij MDS / MPD

Ervaring met imatinib bij deze indicatie is zeer beperkt en is gebaseerd op hematologische en cytogenetische responscijfers. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel of een verlengde overleving laten zien. Een open label, multicenter, fase II klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd, waarbij imatinib werd getest in diverse populaties van patiënten die lijden aan levensbedreigende ziektes, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. Deze studie omvatte 7 patiënten met MDS / MPD, die werden behandeld met 400 mg imatinib. Drie patiënten hadden een complete hematologische respons (CHR) en één patiënt had een partiële hematologische respons (PHR). Ten tijde van de oorspronkelijke analyse, hadden drie van de vier patiënten met een gedetecteerde PDGFR gen herschikkingen een hematologische respons (2 CHR en 1 PHR). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 20-72 jaar.

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

Bovendien werden nog eens 24 patiënten met MDS / MPD vermeld in 13 publicaties. 21 patiënten werden behandeld met imatinib 400 mg per dag, terwijl de andere 3 patiënten lagere doses kregen. In 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 (5 patiënten van onderzoek B2225) gerapporteerd. Deze patiënten kregen imatinib voor een mediaan van 47 maanden (bereik 24 dagen – 60 maanden). Bij 6 van deze patiënten is de follow up langer dan 4 jaar. Elf patiënten bereikten snel CHR; tien hadden volledige verdwijning van cytogenetische afwijkingen en een verlaging of verdwijning van fusietranscripten zoals gemeten met RT-PCR. Hematologische en cytogenetische responsen bleven respectievelijk gehandhaafd gedurende een mediaan van 49 maanden (range 19-60) en 47 maanden (range 16-59). De totale overleving is 65 maanden sinds de diagnose (bereik 25-234). Imatinib toediening aan patiënten zonder de genetische translocatie resulteert doorgaans in geen verbetering.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met MDS / MPD. Vijf (5) patiënten met MDS / MPD geassocieerd met PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 4 publicaties. De leeftijd van de patiënten varieerde van 3 maanden tot 4 jaar en imatinib werd toegediend in doses van 50 mg per dag of doses variërend dagelijks van 92.5-340 mg/m². Alle patiënten vertoonden een complete hematologische respons, cytogenetische respons en / of moleculair respons.

Klinische onderzoeken bij HES / CEL

Een open-label, multicenter, fase II klinisch onderzoek (B2225) werd uitgevoerd waarin imatinib werd getest in diverse populaties van patiënten die lijden aan levensbedreigende ziektes, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. In deze studie werden 14 patiënten met HES / CEL behandeld met 100 mg tot 1000 mg per dag imatinib. Verdere 162 patiënten met HES / CEL, vermeld in 35 gepubliceerde case reports en case serie, kregen imatinib bij doses van 75 mg tot 800 mg per dag. Cytogenetische afwijkingen werden beoordeeld bij 117 van de totale populatie van 176 patiënten. Bij 61 van deze 117 patiënten werd FIP1L1-PDGFR α fusie kinase geïdentificeerd. Nog eens vier HES patiënten bleken FIP1L1-PDGFR α -positief te zijn in andere 3 gepubliceerde rapporten. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α fusie kinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (bereik van 1+ tot 44+ maanden geschrapt ten tijde van de rapportage). Zoals vermeld in een recente publicatie bereikten 21 van de 65 patiënten ook complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (bereik 13-67 maanden). De leeftijd van de patiënten varieerde van 25-72 jaar. Bovendien werden verbeteringen in symptomatologie en andere orgaanfunctie afwijkingen gerapporteerd door de onderzoekers in de case reports. Verbeteringen werden gemeld in hart, zenuwstelsel, huid / onderhuid, ademhalings / borstkas / mediastinum, spier / bindweefsel / vasculair, gastro-intestinale en orgaansystemen.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met HES / CEL. Drie (3) patiënten met HES en CEL geassocieerd met PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 3 publicaties. De leeftijd van deze patiënten varieerde van 2 tot 16 jaar en imatinib werd toegediend in dosis van 300mg/m² per dag of doses van 200 tot 400 mg per dag. Alle patiënten bereikte complete hematologische respons, complete cytogenetische respons en / of complete moleculaire respons.

Klinische onderzoeken bij DFSP

Een fase II, open label, multicenter klinisch onderzoek (onderzoek B2225) werd uitgevoerd met 12 patiënten met DFSP die werden behandeld met imatinib 800 mg per dag. De leeftijd van de DFSP patiënten varieerde van 23-75 jaar; DFSP was gemetastaseerd, lokaal recidiverend na initiële resectieve chirurgie en niet voor verdere resectieve chirurgie overwogen op het moment van de studie. Het primaire bewijs van werkzaamheid was gebaseerd op objectieve responscijfers. Van de 12 ingeschreven patiënten reageerde er 9, één compleet en acht gedeeltelijk. Drie van de partiële responders werden vervolgens ziektevrij door middel van chirurgie. De mediane behandelingsduur in onderzoek B2225 was 6.2 maanden, met een maximale duur van 24.3 maanden. Nog eens 6 DFSP patiënten behandeld met imatinib werden gerapporteerd in 5 gepubliceerde case reports, hun leeftijd variërend van 18 maanden tot 49 jaar. De volwassen patiënten gemeld in de gepubliceerde literatuur waren dagelijks behandeld met imatinib 400 mg (4 gevallen) of 800 mg (1 geval) 5 patiënten vertoonden een respons, 3 compleet en 2 gedeeltelijk. De mediane duur van de behandeling 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 van de imatinib behandeling.

Er zijn geen gecontroleerde studies bij pediatrische patiënten met DFSP. Vijf (5) patiënten met DFSP en PDGFR gen herschikkingen werden gemeld bij 3 publicaties. De leeftijd van deze patiënten varieerde van pasgeboren tot 14 jaar en imatinib werd toegediend in doses van 50 mg per dag of doses variërend van 400-520 mg/m². Alle patiënten vertoonden een partiële en / of volledige respons.

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, wanneer de plasmaconcentraties een steady state bereikt hadden.

Absorptie

De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid voor imatinib is 98%. Er was een hoge variabiliteit tussen patiënten 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 afname van de AUC (7,4%) in vergelijking met nuchtere omstandigheden. Het effect van voorafgaande gastro-intestinale chirurgie op de geneesmiddelabsorptie is niet onderzocht.

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-zuur-glycoproteïne, met slechts weinig binding aan lipoproteïne.

Biotransformatie

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

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

De *in vitro* resultaten tonen aan dat CYP3A4 het belangrijkste humane P450 enzym is dat de biotransformatie van imatinib katalyseert. Van een reeks van potentiële co-medicaties (paracetamol, aciclovir, allopurinol, amfotericine, cytarabine, erythromycine, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilline V) toonden alleen erythromycine (IC_{50} 50 μ M) en fluconazol (IC_{50} 118 μ M) een remming van het metabolisme van imatinib, dat klinische relevantie kan hebben.

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

Eliminatie

Op basis van de recovery van de verbinding(en) na een orale dosis van met ^{14}C -gelabelde 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 zijn metabolieten.

Plasma farmacokinetiek

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers, was de $t_{1/2}$ ongeveer 18 uur, wat erop wijst dat eenmaal daagse dosering geschikt is. De verhoging van de gemiddelde AUC met verhoging van de dosis was lineair en dosis-proportioneel binnen het doseringsinterval van 25-1.000 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 eenmaal daagse dosering.

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 ouder dan 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 de gemiddelde klaring naar verwachting 8,5 L/h is, terwijl voor een patiënt die 100 kg weegt de klaring zal stijgen tot 11,8 L/h. Deze verschillen worden niet als voldoende beschouwd om een dosisaanpassing op basis van kg lichaamsgewicht te rechtvaardigen. Er is geen effect van het geslacht op de kinetiek van imatinib.

Farmacokinetiek bij pediatrie patiënten

Zoals bij volwassen patiënten, werd imatinib snel geabsorbeerd na orale toediening bij pediatrie patiënten in fase I en fase II studies. Met een dosering bij kinderen van 260 en 340 mg/m²/dag werd een gelijkwaardige blootstelling bereikt als met respectievelijk doseringen van 400 mg en 600 mg bij volwassen patiënten. De vergelijking van de AUC₍₀₋₂₄₎ op dag 8 en dag 1 bij de 340 mg/m²/dag dosering bleek een 1,7-voudige accumulatie na herhaalde eenmaal daagse toediening.

Op basis van gepoolde populatiefarmacokinetische analyse bij pediatrie patiënten met hematologische aandoeningen (CML, Ph+ ALL of andere hematologische aandoeningen behandeld met imatinib) neemt de klaring van imatinib toe met toenemend lichaamsoppervlak (Body Surface Area (BSA)). Na correctie voor het BSA-effect hadden andere demografische parameters zoals leeftijd, lichaamsgewicht en Body Mass Index geen klinisch significante effecten op de blootstelling aan imatinib. De analyse bevestigde dat blootstelling aan imatinib bij pediatrie patiënten die 260 mg/m² eenmaal per dag kregen (niet meer dan 400 mg eenmaal daags) of 340 mg/m² 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.

Orgaan functie stoornissen

Imatinib en zijn metabolieten worden niet in significante mate via de nieren uitgescheiden. Patiënten met milde en matige nierfunctiestoornissen blijken een hogere plasmablootstelling te hebben dan patiënten met een normale nierfunctie. De toename is ongeveer 1,5 tot 2-voudig, overeenkomend met een 1,5-voudige verhoging van plasma AGP, waaraan imatinib sterk bindt. De vrije geneesmiddel klaring van imatinib is waarschijnlijk vergelijkbaar tussen patiënten met een nierfunctiestoornis en patiënten met een normale nierfunctie, aangezien de renale uitscheiding slechts een geringe eliminatieroute voor imatinib vertegenwoordigt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Hoewel de resultaten van farmacokinetische analyses hebben aangetoond dat er aanzienlijke inter-individuele variatie is, nam de gemiddelde blootstelling aan imatinib niet toe bij patiënten met een verschillende mate van leverfunctiestoornis in vergelijking met patiënten met een 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 veranderingen aan bij ratten, honden en apen, gepaard gaan met veranderingen in het beenmerg bij ratten en honden.

De lever was een doelorgaan bij ratten en honden. Milde tot matige verhoging van transaminasen en lichte dalingen van cholesterol, triglyceriden, totaal proteïne en albumine niveaus werden bij beide diersoorten waargenomen. Er werden geen histopathologische veranderingen waargenomen in rattenlever. Ernstige levertoxiciteit werd waargenomen bij honden die gedurende 2 weken behandeld werden, met verhoogde leverenzymen, hepatocellulaire necrose, galweg necrose, en galweg hyperplasie.

Renale toxiciteit werd waargenomen bij apen die gedurende 2 weken behandeld werden, met focale mineralisatie en dilatatie van de renale tubuli en tubulaire nefrose. Bij verschillende van deze dieren werden verhoogde “blood urea nitrogen” (BUN) en creatinine waargenomen. Bij ratten werd hyperplasie van het transitionele epithelium in de renale papillen en in de urineblaas waargenomen bij doseringen van ≥ 6 mg/kg in het 13 weken durende onderzoek, zonder veranderingen in serum- of urineparameters. Een verhoogd aantal opportunistische infecties werd waargenomen bij chronische imatinib behandeling.

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

Imatinib werd niet als genotoxisch beschouwd wanneer het getest werd in een *in vitro* bacteriële celtest (Ames-test), een *in vitro* bepaling in zoogdiercellen (muis lymfoom) en een *in vivo* rat micronucleus test. Positief genotoxische effecten werden verkregen met imatinib in een *in vitro* zoogdiercel assay (Chinese hamster eierstok) voor clastogeniciteit (chromosoomafwijking) in de aanwezigheid van metabole activatie. Twee intermediaire producten van het productieproces, die ook aanwezig zijn in het eindproduct zijn positief voor mutagenese in de Ames test. Een van deze intermediaire producten was ook positief in de muislymfomtest.

In een fertiliteitsonderzoek, waarbij mannelijke ratten gedurende 70 dagen vóór paring gedoseerd werden, was het gewicht van testiculi 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 doseringen ≤ 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 vanaf 14 dagen voor de paring en verder tot dag 6 van de zwangerschap, was er geen effect op de paring of 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 doseringen ≤ 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 het aantal doodgeboren pups en dat stierf tussen dag 0 en 4 postpartum verhoogd. In de F₁ nakomelingen waren bij hetzelfde dosisniveau de gemiddelde lichaamsgewichten gereduceerd vanaf de geboorte tot ze werden gedood en het aantal jongen dat het criterium bereikte voor de preputiale scheiding was licht gedaald. F₁ fertiliteit was niet beïnvloed, terwijl een toename van het aantal resorpties en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. De “No Observed Effect Level” (NOEL) voor zowel de moederdieren als de F₁ generatie was 15 mg/kg/dag (een vierde van de maximum humane dosis van 800 mg).

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

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

In de 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie bij ratten resulteerde toediening van imatinib van 15, 30 en 60 mg/kg/dag in een statistisch significante reductie van de levensduur van mannetjes bij 60

mg/kg/dag en vrouwtjes bij ≥ 30 mg/kg/dag. Histopathologisch onderzoek van dode dieren lieten cardiomyopathie (beide geslachten), chronische progressieve nefropathie (vrouwtjes) en preputiale klierpapillomen zien als belangrijkste oorzaken van dood of redenen voor het doden van de dieren. Doelorganen voor neoplastische veranderingen waren de nieren, urineblaas, urethra, preputiale en clitorale klier, dunne darm, bijschildklieren, bijnieren en non-glandulaire maag.

Papillomen/carcinomen van de preputiale/clitorale klier werden waargenomen vanaf 30 mg/kg/dag, wat ongeveer 0,5 of 0,3 keer de humane dagelijkse blootstelling bedraagt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 0,4 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m²/dag. De “No Observed Effect Level” (NOEL) was 15 mg/kg/dag. De nieradenomen/carcinomen, de urineblaas en urethra papillomen, de dunne darm adenocarcinomen, de bijschildklieradenomen, benigne en maligne medullaire tumoren van de bijnieren en de niet-glandulaire maag papillomen/carcinomen werden waargenomen bij 60 mg/kg/dag, wat ongeveer 1,7 of 1 keer de humane dagelijkse blootstelling bedraagt (gebaseerd op AUC) bij respectievelijk 400 mg/dag of 800 mg/dag, en 1,2 keer de dagelijkse blootstelling bij kinderen (gebaseerd op AUC) bij 340 mg/m²/dag. De No Observed Effect Level (NOEL) was 30 mg/kg/dag.

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

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

De werkzame stof imatinib vertoont een milieurisio voor sediment organismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern

Microkristallijn cellulose

Copovidon

Crospovidon

Natriumstearyl fumarate

Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide

Tablet omhulling

Polyvinyl alcohol part. gehydrolyseerd

Talk

IJzeroxide geel (E172)

Titanium dioxide (E171)

IJzeroxide rood (E172)

Lecithine (soja) (E322)

Xanthan gum (E415)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten
2 jaar

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten
21 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in order ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Al/PVC/Aclar blister. Een blister bevat 10 tabletten.

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingen van 10, 20, 30, 60, 90, 120 en 180 filmomhulde tabletten

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten
Verpakkingen van 10, 30, 60 en 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
IJsland

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

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/825/008
EU/1/13/825/009
EU/1/13/825/010
EU/1/13/825/011
EU/1/13/825/012
EU/1/13/825/013
EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten
EU/1/13/825/015
EU/1/13/825/016
EU/1/13/825/017
EU/1/13/825/018

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 april 2013

Datum van laatste verlenging: 8 januari 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE II

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

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11th Ion Mihalache Ave, The 1st district,
RO-011171 Bucharest
Roemenië

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan 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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

Op het moment van toekenning van de handelsvergunning is indiening van een periodiek veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel niet verplicht. Echter zal de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen indienen als het middel voorkomt op de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is 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- risicobeheerplan)**

Niet van toepassing

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tekst voor doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 50 mg harde capsules
imatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat 50 mg imatinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik enkel zoals aangewezen door een arts.

8. UITERSTE GEBRUIKDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/13/825/001 30 capsules
EU/1/13/825/002 90 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imatinib Actavis 50 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

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

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 50 mg capsules
imatinib

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

[Actavis logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tekst voor doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 100 mg harde capsules
imatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke capsule bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

24 harde capsules
48 harde capsules
60 harde capsules
96 harde capsules
120 harde capsules
180 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik enkel zoals aangewezen door een arts.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/13/825/003 24 capsules
EU/1/13/825/004 48 capsules
EU/1/13/825/019 60 capsules
EU/1/13/825/005 96 capsules
EU/1/13/825/006 120 capsules
EU/1/13/825/007 180 capsules

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 100 mg capsules
imatinib

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

[Actavis logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Tekst voor doosje

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 400 mg harde capsules
imatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAM(E) STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 harde capsules
30 harde capsules
60 harde capsules
90 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik enkel zoals aangewezen door een arts.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

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

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/13/825/020
EU/1/13/825/021
EU/1/13/825/022
EU/1/13/825/023

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

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

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 400 mg capsules
imatinib

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

[Actavis logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Tekst voor doosje****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten
imatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAM(E) STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lecithine (soja) (E322).
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten
120 filmomhulde tabletten
180 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik enkel zoals aangewezen door een arts.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/13/825/008 10 tabletten
EU/1/13/825/009 20 tabletten
EU/1/13/825/010 30 tabletten
EU/1/13/825/011 60 tabletten
EU/1/13/825/012 90 tabletten
EU/1/13/825/013 120 tabletten
EU/1/13/825/014 180 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

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

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 100 mg tabletten
imatinib

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

[Actavis logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**Tekst voor doosje****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten
imatinib

2. GEHALTE AAN WERKZAM(E) STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lecithine (soja) (E322).
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
60 filmomhulde tabletten
90 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG (EN)

Oraal gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Gebruik enkel zoals aangewezen door een arts.

8. UITERSTE GEBRUIKDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
IJsland

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

EU/1/13/825/015 10 tabletten
EU/1/13/825/016 30 tabletten
EU/1/13/825/017 60 tabletten
EU/1/13/825/018 90 tabletten

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

U.R.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC {nummer}
SN {nummer}
NN {nummer}

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

Blister

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imatinib Actavis 400 mg tabletten
imatinib

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

[Actavis logo]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

B. BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Imatinib Actavis 50 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Imatinib Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imatinib Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen bij onderstaande ziektes. Deze bevatten sommige vormen van kanker.

Imatinib Actavis is een behandeling voor:

- **Chronische myeloïde leukemie (CML).**
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 abnormale witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen) ongecontroleerd gaan groeien.

Bij volwassen patiënten is Imatinib Actavis bedoeld voor gebruik in de meest geavanceerde fase van de ziekte (blastaire crisis). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, kan Imatinib Actavis worden gebruikt in verschillende fasen van de ziekte (chronische, acceleratiefase en blastaire crisis).

- **Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph-positieve ALL).**
Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte cellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfatische leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde abnormale witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

Imatinib Actavis is ook een behandeling voor volwassenen met:

- **Myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD).** Dit zijn een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis 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 Actavis 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 beginnen te groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

In de rest van de bijsluiter gebruiken we deze afkortingen als we over deze ziekten spreken.

Als u vragen heeft over de manier waarop Imatinib Actavis werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

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

Imatinib Actavis 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 ze 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, **raadpleeg dan uw arts zonder Imatinib Actavis in te nemen.**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een probleem met uw lever-, nier- 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 hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat Imatinib Actavis ervoor 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 u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u Imatinib Actavis inneemt, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts voordat u Imatinib Actavis gaat gebruiken.**

U kunt gevoeliger worden voor zonlicht wanneer u Imatinib Actavis gebruikt. Het is belangrijk om huid die blootgesteld wordt aan de zon te bedekken en om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF) te gebruiken. Deze voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing voor kinderen.

Informeer uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met imatinib Actavis heel snel aankomt in gewicht. Door Imatinib Actavis kan uw lichaam mogelijk vocht vasthouden (ernstige vochtophoping).

Terwijl u Imatinib Actavis 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 Actavis is eveneens een behandeling voor kinderen met CML. Er is geen ervaring met CML bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is beperkte ervaring bij kinderen met Ph-positieve ALL en zeer beperkte ervaring bij kinderen met MDS / MPD, DFSP en HES / CEL.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imatinib Actavis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. 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 Actavis verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib Actavis verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib Actavis. Imatinib Actavis kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

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

Zwangerschap en 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 Actavis niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib Actavis tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib Actavis en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling, omdat het uw baby kan schaden.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl zij Imatinib Actavis 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 zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, totdat u zich weer goed voelt.

Imatinib Actavis bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts heeft Imatinib Actavis aan u voorgeschreven omdat u aan een ernstige aandoening lijdt.

Imatinib Actavis kan u bij de strijd tegen deze aandoening helpen.

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

Stop niet met het innemen van Imatinib Actavis tenzij uw arts dat gezegd heeft. Neem direct contact op met uw arts indien u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of indien u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

Hoeveel Imatinib Actavis moet u innemen

Gebruik bij volwassenen

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

- **Als u wordt behandeld voor CML:**

De gebruikelijke startdosering is **600 mg**, in te nemen als 12 capsules **eenmaal** daags.

Uw arts kan u een hogere of lagere dosis voorschrijven, dit is afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling. Als uw dagelijkse dosis 800 mg (16 capsules) is, moet u 's morgens 8 capsules en 's avonds 8 capsules innemen.

- **Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:**

De startdosering is 600 mg, in te nemen als 12 capsules **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**

De startdosering is 400 mg, in te nemen als 8 capsules **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**

De startdosering is 100 mg, in te nemen als **eenmaal** daags 2 capsules. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als 8 capsules **eenmaal** daags, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

- **Als u wordt behandeld voor DFSP:**

De startdosering is 800 mg per dag (16 capsules), in te nemen als 8 capsules in de ochtend en 8 capsules in de avond.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules van Imatinib Actavis u aan uw kind moet geven. De hoeveelheid Imatinib Actavis die u moet geven hangt af van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind.

De totale dagelijkse dosis bij kinderen mag niet meer zijn dan 800 mg bij CML en 600 mg bij Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind worden gegeven als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis worden opgesplitst in twee toedieningen (de helft 's morgens en de andere helft 's avonds).

Wanneer en hoe u Imatinib Actavis moet innemen

- **Neem Imatinib Actavis in tijdens een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib Actavis 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 om de capsules door te slikken, kunt u ze openen en het poeder in een glas niet-bruisend water of appelsap gieten.
- Indien u zwanger bent of zwanger kunt worden en indien u probeert de capsules te openen, 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.

Hoe lang moet u Imatinib Actavis gebruiken?

Neem Imatinib Actavis elke dag in zolang als uw arts dit verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk teveel capsules heeft ingenomen, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts. Het kan zijn dat u medische zorg nodig heeft. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis..
- Ga vervolgens 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. De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild tot matig.

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

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

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

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten) **of zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (tekenen van hartproblemen).
- Hoest, moeilijk 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, verdikte rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaan met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (verschijnselen van gastro-intestinale stoornissen).
- 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, moeilijkheden met spreken, plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel, zoals bloedingen of zwellingen 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, bloedingen in de ogen.
- Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
- Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van syndroom van Raynaud).
- 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 in de hoeveelheid kalium in uw bloed).
- Blauwe plekken.
- Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
- Spierkrampen met koorts, rood-bruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van spierproblemen).
- Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door een 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 in verband met afwijkende laboratoriumwaarden (bijv. hoge kalium, urinezuur en calciumgehalte en lage fosfor niveaus in het bloed).
- Bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

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

- Combinatie van een wijdverspreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog niveau van bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met kortademigheid, pijn op de borst / ongemak, ernstig verminderde urineproductie en dorst enz. (tekenen van een aan de behandeling gerelateerde allergische reactie).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Als u last krijgt van één van de bovengenoemde symptomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- 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 in uw buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie.
- Jeuk.
- abnormaal haarverlies of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweren 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 één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

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

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 vindt u op de doos en de blisters na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van verval 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 capsule bevat 50 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn: Capsule inhoud: microkristallijn cellulose, copovidon, crospovidon, natriumstearylumaraat, siliciumdioxide (colloïdaal hydrofoob en colloïdaal watervrij). Capsule wand: hypromellose, titanium dioxide (E171), ijzer oxide geel (E172). Printinkt: shellac, zwart ijzer oxide (E172), propyleen glycol, ammonia oplossing, kalium hydroxide.

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

Harde capsule met een lichtgele cap en met een lichtgele body met 50 mg in zwarte inkt.

De capsule bevat lichtgeel poeder.

Verpakkingsgroottes:

De capsules worden geleverd in aluminium blisterverpakkingen met 30 of 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roemenië

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor verdere informatie met betrekking tot dit geneesmiddel.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Imatinib Actavis 100 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Imatinib Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imatinib Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen bij onderstaande ziektes. Deze bevatten sommige vormen van kanker.

Imatinib Actavis is een behandeling voor:

- **Chronische myeloïde leukemie (CML).**
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 abnormale witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen) ongecontroleerd gaan groeien.

Bij volwassen patiënten is Imatinib Actavis bedoeld voor gebruik in de meest geavanceerde fase van de ziekte (blastaire crisis). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, kan Imatinib Actavis worden gebruikt in verschillende fasen van de ziekte (chronische, acceleratiefase en blastaire crisis).

- **Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph-positieve ALL).**
Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte cellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfatische leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde abnormale witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

Imatinib Actavis is ook een behandeling voor volwassenen met:

- **Myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD).** Dit zijn een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis 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 Actavis 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 beginnen te groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

In de rest van de bijsluiter gebruiken we deze afkortingen als we over deze ziekten spreken.

Als u vragen heeft over de manier waarop Imatinib Actavis werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

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

Imatinib Actavis 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 ze 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, **raadpleeg dan uw arts zonder Imatinib Actavis in te nemen.**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een probleem met uw lever-, nier- 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 hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat Imatinib Actavis ervoor 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 u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u Imatinib Actavis inneemt, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts voordat u Imatinib Actavis gaat gebruiken.**

U kunt gevoeliger worden voor zonlicht wanneer u Imatinib Actavis gebruikt. Het is belangrijk om huid die blootgesteld wordt aan de zon te bedekken en om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF) te gebruiken. Deze voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing voor kinderen.

Informeer uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met imatinib Actavis heel snel aankomt in gewicht. Door Imatinib Actavis kan uw lichaam mogelijk vocht vasthouden (ernstige vochtophoping).

Terwijl u Imatinib Actavis 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 Actavis is eveneens een behandeling voor kinderen met CML. Er is geen ervaring met CML bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is beperkte ervaring bij kinderen met Ph-positieve ALL en zeer beperkte ervaring bij kinderen met MDS / MPD, DFSP en HES / CEL.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imatinib Actavis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. 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 Actavis verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib Actavis verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib Actavis. Imatinib Actavis kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

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

Zwangerschap en 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 Actavis niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib Actavis tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib Actavis en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling, omdat het uw baby kan schaden.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl zij Imatinib Actavis 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 zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, totdat u zich weer goed voelt.

Imatinib Actavis bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw arts heeft Imatinib Actavis aan u voorgeschreven omdat u aan een ernstige aandoening lijdt.

Imatinib Actavis kan u bij de strijd tegen deze aandoening helpen.

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

Stop niet met het innemen van Imatinib Actavis tenzij uw arts dat gezegd heeft. Neem direct contact op met uw arts indien u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of indien u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

Hoeveel Imatinib Actavis moet u innemen

Gebruik bij volwassenen

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

- **Als u wordt behandeld voor CML:**

De gebruikelijke startdosering is **600 mg** in te nemen als 6 capsules **eenmaal** daags.

Uw arts kan u een hogere of lagere dosis voorschrijven, dit is afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Als uw dagelijkse dosis 800 mg (8 capsules) is, moet u 's morgens 4 capsules en 's avonds 4 capsules innemen.

- **Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:**

De startdosering is 600 mg, in te nemen als 6 capsules **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**

De startdosering is 400 mg, in te nemen als 4 capsules **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**

De startdosering is 100 mg, in te nemen als **eenmaal** daags één capsule. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als 4 capsules **eenmaal** daags, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

- **Als u wordt behandeld voor DFSP:**

De startdosering is 800 mg per dag (8 capsules), in te nemen als 4 capsules in de ochtend en 4 capsules in de avond.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules van Imatinib Actavis u aan uw kind moet geven. De hoeveelheid Imatinib Actavis die u moet geven hangt af van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind.

De totale dagelijkse dosis bij kinderen mag niet meer zijn dan 800 mg bij CLM en 600 mg bij Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind worden gegeven als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis worden opgesplitst in twee toedieningen (de helft 's morgens en de andere helft 's avonds).

Wanneer en hoe u Imatinib Actavis moet innemen

- **Neem Imatinib Actavis in tijdens een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib Actavis 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 om de capsules door te slikken, kunt u ze openen en het poeder in een glas niet-bruisend water of appelsap gieten.
- Indien u zwanger bent of zwanger kunt worden en indien u probeert de capsules te openen, 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.

Hoe lang moet u Imatinib Actavis gebruiken?

Neem Imatinib Actavis elke dag in zolang als uw arts dit verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk teveel capsules heeft ingenomen, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts. Het kan zijn dat u medische zorg nodig heeft. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis..
- Ga vervolgens verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis in 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. De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild tot matig.

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

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

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

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten) **of zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (tekenen van hartproblemen).
- Hoest, moeilijk 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, verdikte rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaand met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (verschijnselen van gastro-intestinale stoornissen).
- 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, moeilijkheden met spreken, plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel, zoals bloedingen of zwellingen 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, bloedingen in de ogen.
- Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
- Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van syndroom van Raynaud).
- 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 in de hoeveelheid kalium in uw bloed).
- Blauwe plekken.
- Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
- Spierkrampen met koorts, rood-bruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van spierproblemen).
- Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door een 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 in verband met afwijkende laboratoriumwaarden (bijv. hoge kalium, urinezuur en calciumgehalte en lage fosfor niveaus in het bloed).
- Bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

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

- Combinatie van een wijdverspreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog niveau van bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met kortademigheid, pijn op de borst / ongemak, ernstig verminderde urineproductie en dorst enz. (tekenen van een aan de behandeling gerelateerde allergische reactie).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Als u last krijgt van één van de bovengenoemde symptomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- 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 in uw buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie.
- Jeuk.
- abnormaal haarverlies of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweren 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 één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

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

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 vindt u op de doos en de blisters na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van verval 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 capsule bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn: Capsule inhoud: microkristallijn cellulose, copovidon, crospovidon, natriumstearylumaraat, siliciumdioxide (colloïdaal hydrofoob en colloïdaal watervrij). Capsule wand: hypromellose, titanium dioxide (E171), ijzer oxide geel (E172), ijzer oxide rood (E172). Printinkt: shellac, zwart ijzer oxide (E172), propyleen glycol, ammonia oplossing, kalium hydroxide.

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

Harde capsule met een licht oranje cap en een licht oranje body met 100 mg in zwarte inkt..

De capsule bevat lichtgeel poeder.

Verpakkingsgroottes:

De capsules worden geleverd in aluminium blisterverpakkingen met 24, 48, 60, 96, 120 of 180 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roemenië

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor verdere informatie met betrekking tot dit geneesmiddel.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Imatinib Actavis 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Imatinib Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imatinib Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen bij onderstaande ziektes. Deze omvatten enkele soorten kanker.

Imatinib Actavis is een behandeling voor:

- **Chronische myeloïde leukemie (CML).**
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 abnormale witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen) ongecontroleerd gaan groeien.

Bij volwassen patiënten is Imatinib Actavis bedoeld voor gebruik in de meest geavanceerde fase van de ziekte (blastaire crisis). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, kan Imatinib Actavis worden gebruikt in verschillende fasen van de ziekte (chronische, acceleratiefase en blastaire crisis).

- **Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph-positieve ALL).**
Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte cellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfatische leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde abnormale witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

Imatinib Actavis is ook een behandeling voor volwassenen met:

- **Myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD).** Dit is een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis 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 Actavis 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 beginnen te groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

In de rest van de bijsluiter gebruiken we de afkortingen als we over deze ziekten spreken.

Als u vragen heeft over de manier waarop Imatinib Actavis werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

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

Imatinib Actavis 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 ze 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 dan uw arts zonder Imatinib Actavis in te nemen.**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een probleem met uw lever-, nier- 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 hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat Imatinib Actavis ervoor 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 u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u Imatinib Actavis inneemt, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **vertel het dan uw arts voordat u Imatinib Actavis gaat gebruiken.**

U kunt gevoeliger worden voor zonlicht wanneer u Imatinib Actavis gebruikt. Het is belangrijk om huid die blootgesteld wordt aan de zon te bedekken en om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF) te gebruiken. Deze voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing voor kinderen.

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

Terwijl u Imatinib Actavis 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 Actavis is eveneens een behandeling voor kinderen met CML. Er is geen ervaring met CML bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is beperkte ervaring bij kinderen met Ph-positieve ALL en zeer beperkte ervaring bij kinderen met MDS / MPD, DFSP en HES / CEL.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imatinib Actavis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. 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 Actavis verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib Actavis verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib Actavis. Imatinib Actavis kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

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

Zwangerschap en 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 Actavis niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib Actavis tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib Actavis en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling, omdat het uw baby kan schaden.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl zij Imatinib Actavis 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 zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, totdat u zich weer goed voelt.

Imatinib Actavis bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

Stop niet met het innemen van Imatinib Actavis tenzij uw arts dat gezegd heeft. Neem direct contact op met uw arts indien u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of indien u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

Hoeveel Imatinib Actavis moet u innemen

Gebruik bij volwassenen

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

- **Als u wordt behandeld voor CML:**

De gebruikelijke startdosering is **600 mg**, in te nemen één capsule van 400 mg plus 2 capsules van 100 mg **eenmaal** per dag.

Uw arts kan u een hogere of lagere dosis voorschrijven, dit is afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling. Als uw dagelijkse dosis 800 mg (2 capsules) is, moet u 's morgens één capsules en 's avonds één capsules innemen.

- **Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:**

De startdosering is 600 mg, in te nemen als één capsule van 400 mg plus 2 capsules van 100 mg **eenmaal** per dag.

- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**

De startdosering is 400 mg, in te nemen als één capsules **eenmaal** per dag.

- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**

De startdosering is 100 mg, in te nemen als **eenmaal** per dag één capsule van 100 mg. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als één capsule van 400 mg **eenmaal** per dag, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

- **Als u wordt behandeld voor DFSP:**

De startdosering is 800 mg per dag (2 capsules), in te nemen als één capsule in de ochtend en één capsule in de avond.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel capsules van Imatinib Actavis u aan uw kind moet geven. De hoeveelheid Imatinib Actavis die u moet geven hangt af van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind.

De totale dagelijkse dosis bij kinderen mag niet meer zijn dan 800 mg bij CML en 600 mg bij Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind worden gegeven als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis worden opgesplitst in twee toedieningen (de helft 's morgens en de andere helft 's avonds).

Wanneer en hoe u Imatinib Actavis moet innemen

- **Neem Imatinib Actavis in tijdens een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib Actavis 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 om de capsules door te slikken, kunt u ze openen en het poeder in een glas niet-bruisend water of appelsap gieten.
- Indien u zwanger bent of zwanger kunt worden en indien u probeert de capsules te openen, 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.

Hoe lang moet u Imatinib Actavis gebruiken?

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

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk teveel capsules heeft ingenomen, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts. Het kan zijn dat u medische zorg nodig heeft. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis..
- Ga vervolgens verder met uw normale schema.

- Neem geen dubbele dosis in 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. De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild tot matig.

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

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

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

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten) **of zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (tekenen van hartproblemen).
- Hoest, moeilijk 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, verdikte rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaan met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (verschijnselen van gastro-intestinale stoornissen).
- 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, moeilijkheden met spreken, plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel, zoals bloedingen of zwellingen 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, bloedingen in de ogen.
- Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
- Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van syndroom van Raynaud).
- 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 in de hoeveelheid kalium in uw bloed).
- Blauwe plekken.
- Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
- Spierkrampen met koorts, rood-bruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van spierproblemen).

- Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door een 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 in verband met afwijkende laboratoriumwaarden (bijv. hoge kalium-, urinezuur- en calciumwaarden en lage fosfor niveaus in het bloed).
- Bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

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

- Combinatie van een wijdverspreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog niveau van bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met kortademigheid, pijn op de borst / ongemak, ernstig verminderde urineproductie en dorst enz. (tekenen van een aan de behandeling gerelateerde allergische reactie).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Als u last krijgt van één van de bovengenoemde symptomen, **vertel het dan onmiddellijk aan uw arts.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **vertel het dan aan uw arts.**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- Anorexie, 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 in uw buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie.
- Jeuk.
- Abnormaal haarverlies of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweren 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 één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **vertel het dan aan uw arts.**

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

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **vertel het dan aan uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 vindt u op de doos en de blisters na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van verval 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. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 capsule bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn: Capsule inhoud: microkristallijne cellulose, copovidon, crospovidon, natriumstearylfumaraat, siliciumdioxide (colloïdaal hydrofoob en colloïdaal watervrij). Capsulewand: hypromellose, titaan dioxide (E171), ijzer oxide geel (E172), ijzer oxide rood (E172), ijzer oxide zwart (E172).
Printinkt: schellak glaze-45%, zwart ijzer oxide (E172), propyleen glycol, ammonia hydroxide 28%.

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

Harde capsule met een oranje ondoorzichtige dop en romp, bedrukt met '400 mg' in zwarte inkt. De capsule bevat lichtgeel poeder.

Verpakkingsgroottes:

De capsules worden geleverd in aluminium blisterverpakkingen met 10, 30, 60 of 90 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roemenië

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor verdere informatie met betrekking tot dit geneesmiddel.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος
Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Imatinib Actavis 100 mg filmomhulde tabletten 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Imatinib Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imatinib Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen bij onderstaande ziektes. Deze bevatten sommige vormen van kanker.

Imatinib Actavis is een behandeling voor:

- **Chronische myeloïde leukemie (CML).**
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 abnormale witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen) ongecontroleerd gaan groeien.

Bij volwassen patiënten is Imatinib Actavis bedoeld voor gebruik in de meest geavanceerde fase van de ziekte (blastaire crisis). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, kan Imatinib Actavis worden gebruikt in verschillende fasen van de ziekte (chronische, acceleratiefase en blastaire crisis).

- **Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph-positieve ALL).**
Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte cellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfatische leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde abnormale witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

Imatinib Actavis is ook een behandeling voor volwassenen met:

- **Myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD).** Dit zijn een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis 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 Actavis 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 beginnen te groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

In de rest van de bijsluiter gebruiken we deze afkortingen als we over deze ziekten spreken.

Als u vragen heeft over de manier waarop Imatinib Actavis werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

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

Imatinib Actavis 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 ze 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, **raadpleeg dan uw arts zonder Imatinib Actavis in te nemen.**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een probleem met uw lever-, nier- 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 hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat Imatinib Actavis ervoor 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 u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u Imatinib Actavis inneemt, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts voordat u Imatinib Actavis gaat gebruiken.**

U kunt gevoeliger worden voor zonlicht wanneer u Imatinib Actavis gebruikt. Het is belangrijk om huid die blootgesteld wordt aan de zon te bedekken en om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF) te gebruiken. Deze voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing voor kinderen.

Informeer uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met imatinib Actavis heel snel aankomt in gewicht. Door Imatinib Actavis kan uw lichaam mogelijk vocht vasthouden (ernstige vochtophoping).

Terwijl u Imatinib Actavis 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 Actavis is eveneens een behandeling voor kinderen met CML. Er is geen ervaring met CML bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is beperkte ervaring bij kinderen met Ph-positieve ALL en zeer beperkte ervaring bij kinderen met MDS / MPD, DFSP en HES / CEL.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imatinib Actavis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. 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 Actavis verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib Actavis verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib Actavis. Imatinib Actavis kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

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

Zwangerschap en 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 Actavis niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib Actavis tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib Actavis en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling, omdat het uw baby kan schaden.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl zij Imatinib Actavis 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 zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, totdat u zich weer goed voelt.

Imatinib Actavis bevat lecithine (soja)

Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

Imatinib Actavis bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

Stop niet met het innemen van Imatinib Actavis tenzij uw arts dat gezegd heeft. Neem direct contact op met uw arts indien u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of indien u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

Hoeveel Imatinib Actavis moet u innemen

Gebruik bij volwassenen

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel tabletten van Imatinib Actavis u moet innemen.

- **Als u wordt behandeld voor CML:**

De aanbevolen startdosering is **600 mg**, in te nemen als 6 tabletten **eenmaal** daags.

Uw arts kan u een hogere of lagere dosis voorschrijven, dit is afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Als uw dagelijkse dosis 800 mg (8 tabletten) is, moet u 's morgens 4 tabletten en 's avonds 4 tabletten innemen.

- **Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:**

De startdosering is 600 mg, in te nemen als 6 tabletten **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**

De startdosering is 400 mg, in te nemen als 4 tabletten **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**

De startdosering is 100 mg, in te nemen als **eenmaal** daags één tablet. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als 4 tabletten **eenmaal** daags, afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

- **Als u wordt behandeld voor DFSP:**

De startdosering is 800 mg per dag (8 tabletten), in te nemen als 4 capsules in de ochtend en 4 tabletten in de avond.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten van Imatinib Actavis u aan uw kind moet geven. De hoeveelheid Imatinib Actavis die u moet geven hangt af van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind.

De totale dagelijkse dosis bij kinderen mag niet meer zijn dan 800 mg bij CML en 600 mg bij Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind worden gegeven als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis worden opgesplitst in twee toedieningen (de helft 's morgens en de andere helft 's avonds).

Wanneer en hoe u Imatinib Actavis moet innemen

- **Neem Imatinib Actavis in tijdens een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib Actavis inneemt.

- **Slik de tabletten in hun geheel door met een groot glas water.**

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Als u niet in staat bent om de tabletten door te slikken, kunt u ze oplossen in een glas niet bruisend- of mineraalwater of appelsap:

- Gebruik ongeveer 50 ml voor elke 100 mg tablet.
- Roer met een lepel totdat de tabletten volledig zijn opgelost.
- Drink de volledige inhoud van het glas gelijk op zodra de tablet is opgelost. Sporen van de opgeloste tabletten kunnen achterblijven in het glas.

Hoe lang moet u Imatinib Actavis gebruiken?

Neem Imatinib Actavis elke dag in zolang als uw arts dit verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts. Het kan zijn dat u medische zorg nodig heeft. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis..
- Ga vervolgens verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis in 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. De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild tot matig.

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

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

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

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten) **of zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (tekenen van hartproblemen).
- Hoest, moeilijk 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, verdikte rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaan met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (verschijnselen van gastro-intestinale stoornissen).
- 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, moeilijkheden met spreken, plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel, zoals bloedingen of zwellingen 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, bloedingen in de ogen.
- Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
- Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van syndroom van Raynaud).
- 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 in de hoeveelheid kalium in uw bloed).
- Blauwe plekken.
- Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
- Spierkrampen met koorts, rood-bruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van spierproblemen).
- Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door een 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 in verband met afwijkende laboratoriumwaarden (bijv. hoge kalium, urinezuur en calciumgehalte en lage fosfor niveaus in het bloed).
- Bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

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

- Combinatie van een wijdverspreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog niveau van bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met kortademigheid, pijn op de borst / ongemak, ernstig verminderde urineproductie en dorst enz. (tekenen van een aan de behandeling gerelateerde allergische reactie).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Als u last krijgt van één van de bovengenoemde symptomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- 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 in uw buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie.
- Jeuk.
- abnormaal haarverlies of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweren 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 één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

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

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 vindt u op de doos en de blisters na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in order ter bescherming tegen vocht.

Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van verval vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en goot ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 tablet bevat 100 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijn cellulose, copovidon, crospovidon, natriumstearylumaraat, siliciumdioxide (colloïdaal hydrofoob en colloïdaal watervrij), gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinyl alcohol, talk, ijzer oxide geel (E172), titanium dioxide (E171), ijzer oxide rood (E172), lecithine (soja) (E322), xanthan gum (E415).

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

Ronde, biconvexe donkergele tot bruine filmomhulde tablet, met het bedrijfslogo aan één zijde en "36" en een breukstreep aan de andere zijde.

Verpakkingsgroottes:

De tabletten worden geleverd in aluminium blisterverpakking met 10, 20, 30, 60, 90, 120 of 180 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roemenië

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor verdere informatie met betrekking tot dit geneesmiddel.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Imatinib Actavis 400 mg filmomhulde tabletten 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 of apotheker.
- 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 of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

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

1. Wat is Imatinib Actavis en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Imatinib Actavis is een geneesmiddel dat de werkzame stof imatinib bevat. Dit geneesmiddel werkt door het remmen van de groei van abnormale cellen bij onderstaande ziektes. Deze bevatten sommige vormen van kanker.

Imatinib Actavis is een behandeling voor:

- **Chronische myeloïde leukemie (CML).**
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 abnormale witte bloedcellen (genaamd myeloïde cellen) ongecontroleerd gaan groeien.

Bij volwassen patiënten is Imatinib Actavis bedoeld voor gebruik in de meest geavanceerde fase van de ziekte (blastaire crisis). Bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, kan Imatinib Actavis worden gebruikt in verschillende fasen van de ziekte (chronische, acceleratiefase en blastaire crisis).

- **Philadelphia chromosoom positieve acute lymfatische leukemie (Ph-positieve ALL).**
Leukemie is een kanker van de witte bloedcellen. Deze witte cellen helpen het lichaam gewoonlijk om infecties te bestrijden. Acute lymfatische leukemie is een vorm van leukemie waarbij bepaalde abnormale witte bloedcellen (genaamd lymfoblasten) ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

Imatinib Actavis is ook een behandeling voor volwassenen met:

- **Myelodysplastische / myeloproliferatieve ziekten (MDS / MPD).** Dit zijn een groep van bloedziekten waarbij sommige bloedcellen ongecontroleerd gaan groeien. Imatinib Actavis 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 Actavis 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 beginnen te groeien. Imatinib Actavis remt de groei van deze cellen.

In de rest van de bijsluiter gebruiken we deze afkortingen als we over deze ziekten spreken.

Als u vragen heeft over de manier waarop Imatinib Actavis werkt of waarom dit geneesmiddel aan u is voorgeschreven, vraag dit dan aan uw arts.

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

Imatinib Actavis 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 ze 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, **raadpleeg dan uw arts zonder Imatinib Actavis in te nemen.**

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een probleem met uw lever-, nier- 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 hebt gehad of die nu mogelijk hebt. Dit is omdat Imatinib Actavis ervoor 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 u last heeft van blauwe plekken, bloedingen, koorts, vermoeidheid en verwardheid terwijl u Imatinib Actavis inneemt, neem dan contact op met uw arts. Dit kan een teken zijn van een bepaald soort schade aan uw bloedvaten, die ook wel trombotische microangiopathie (TMA) wordt genoemd.

Als één van deze situaties op u van toepassing is, **raadpleeg dan uw arts voordat u Imatinib Actavis gaat gebruiken.**

U kunt gevoeliger worden voor zonlicht wanneer u Imatinib Actavis gebruikt. Het is belangrijk om huid die blootgesteld wordt aan de zon te bedekken en om zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor (SPF) te gebruiken. Deze voorzorgsmaatregelen zijn ook van toepassing voor kinderen.

Informeer uw arts onmiddellijk als u tijdens de behandeling met imatinib Actavis heel snel aankomt in gewicht. Door Imatinib Actavis kan uw lichaam mogelijk vocht vasthouden (ernstige vochtophoping).

Terwijl u Imatinib Actavis 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 Actavis is eveneens een behandeling voor kinderen met CML. Er is geen ervaring met CML bij kinderen jonger dan 2 jaar. Er is beperkte ervaring bij kinderen met Ph-positieve ALL en zeer beperkte ervaring bij kinderen met MDS / MPD, DFSP en HES / CEL.

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

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Imatinib Actavis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. 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 Actavis verstoren bij gelijktijdig gebruik. Zij kunnen het effect van Imatinib Actavis verminderen of vergroten met als resultaat een toename van bijwerkingen of het minder werkzaam maken van Imatinib Actavis. Imatinib Actavis kan hetzelfde effect hebben op sommige andere geneesmiddelen.

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

Zwangerschap en 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 Actavis niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Uw arts zal de mogelijke risico's van het innemen van Imatinib Actavis tijdens de zwangerschap met u bespreken.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling.
- Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Imatinib Actavis en gedurende 15 dagen na het stoppen van de behandeling, omdat het uw baby kan schaden.
- Patiënten die bezorgd zijn over hun vruchtbaarheid terwijl zij Imatinib Actavis 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 zien wanneer u dit geneesmiddel gebruikt. Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines wanneer dit het geval is, totdat u zich weer goed voelt.

Imatinib Actavis bevat lecithine (soja)

Als u allergisch bent voor pinda's of soja, mag u dit geneesmiddel niet gebruiken.

Imatinib Actavis bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

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

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

Stop niet met het innemen van Imatinib Actavis tenzij uw arts dat gezegd heeft. Neem direct contact op met uw arts indien u niet in staat bent het geneesmiddel te gebruiken zoals u is voorgeschreven door uw arts of indien u het gevoel heeft het niet meer nodig te hebben.

Hoeveel Imatinib Actavis u moet innemen

Gebruik bij volwassenen

Uw arts zal u precies vertellen hoeveel tabletten van Imatinib Actavis u moet innemen.

- **Als u wordt behandeld voor CML:**
De aanbevolen startdosering is **600 mg** in te nemen als één tablet van 400 mg plus 2 tabletten van 100 mg **eenmaal** daags.

Uw arts kan u een hogere of lagere dosis voorschrijven, dit is afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling.

Als uw dagelijkse dosis 800 mg (2 tabletten) is, moet u 's morgens 1 tablet en 's avonds 1 tablet innemen.

Als u wordt behandeld voor Ph-positieve ALL:

De startdosering is 600 mg, in te nemen als één tablet van 400 mg plus 2 tabletten van 100 mg **eenmaal** daags.

- **Als u wordt behandeld voor MDS/MPD:**
De startdosering is 400 mg, in te nemen als één tablet **eenmaal** daags.
- **Als u wordt behandeld voor HES/CEL:**
De startdosis is 100 mg, in te nemen als 1 tablet van 100 mg **eenmaal** per dag. Uw arts kan besluiten om de dosis te verhogen tot 400 mg, in te nemen als 1 tablet 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 (2 tabletten), in te nemen als één tablet 's morgens en een tweede tablet 's avonds.

Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar

Uw arts zal u vertellen hoeveel tabletten van Imatinib Actavis u aan uw kind moet geven. De hoeveelheid Imatinib Actavis die u moet geven hangt af van de conditie, het lichaamsgewicht en de lengte van uw kind.

De totale dagelijkse dosis bij kinderen mag niet meer zijn dan 800 mg bij CML en 600 mg bij Ph-positieve ALL. De behandeling kan aan uw kind worden gegeven als een eenmaal daagse dosis, als alternatief mag de dagelijkse dosis worden opgesplitst in twee toedieningen (de helft 's morgens en de andere helft 's avonds).

Wanneer en hoe u Imatinib Actavis moet innemen

- **Neem Imatinib Actavis in tijdens een maaltijd.** Dit zal helpen om maagproblemen te voorkomen wanneer u Imatinib Actavis inneemt.
- **Slik de tabletten in zijn geheel door met een groot glas water.**
De breukstreep dient niet om de tablet te breken.

Als u niet in staat bent om de tabletten door te slikken, kunt u ze oplossen in een glas niet bruisend- of mineraalwater of appelsap:

- Gebruik ongeveer 200 ml voor elke 400 mg tablet.
- Roer met een lepel totdat de tabletten volledig zijn opgelost.
- Drink de volledige inhoud van het glas gelijk op zodra de tablet is opgelost. Sporen van de opgeloste tabletten kunnen achterblijven in het glas.

Hoe lang moet u Imatinib Actavis gebruiken?

Neem Imatinib Actavis elke dag in zolang als uw arts dit verteld.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u per ongeluk teveel tabletten heeft ingenomen, raadpleeg dan **onmiddellijk** uw arts. Het kan zijn dat u medische zorg nodig heeft. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u een dosis bent vergeten, neem deze dan in zodra u zich dat herinnert. Sla de gemiste dosis echter over als het bijna tijd is voor de volgende dosis..
- Ga vervolgens verder met uw normale schema.
- Neem geen dubbele dosis in 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. De bijwerkingen zijn gewoonlijk mild tot matig.

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

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

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

Soms (komen voor bij minder dan 1 op 100 patiënten) **of zelden** (komen voor bij minder dan 1 op 1.000 patiënten):

- Pijn op de borst, onregelmatige hartslag (tekenen van hartproblemen).
- Hoest, moeilijk 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, verdikte rode of paarse vlekken op de huid, jeuk, branderig gevoel, huiduitslag samengaan met puisten (verschijnselen van huidproblemen).
- Ernstige buikpijn, bloed in uw braaksel, ontlasting of urine, zwarte ontlasting (verschijnselen van gastro-intestinale stoornissen).
- 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, moeilijkheden met spreken, plotseling bewustzijnsverlies (verschijnselen van problemen met het zenuwstelsel, zoals bloedingen of zwellingen 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, bloedingen in de ogen.
- Pijn in uw heupen of moeilijk lopen.
- Gevoelloze of koude tenen en vingers (verschijnselen van syndroom van Raynaud).
- 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 in de hoeveelheid kalium in uw bloed).
- Blauwe plekken.
- Maagpijn met een gevoel van onwel zijn (misselijkheid).
- Spierkrampen met koorts, rood-bruine urine, pijn of zwakte in uw spieren (verschijnselen van spierproblemen).
- Bekkenpijn soms met misselijkheid en braken, met onverwachte vaginale bloeding, duizelig voelen of flauwvallen door een 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 in verband met afwijkende laboratoriumwaarden (bijv. hoge kalium, urinezuur en calciumgehalte en lage fosfor niveaus in het bloed).
- Bloedstolsels in kleine bloedvaten (trombotische microangiopathie).

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

- Combinatie van een wijdverspreide ernstige huiduitslag, misselijkheid, koorts, hoog niveau van bepaalde witte bloedcellen of gele huid of ogen (verschijnselen van geelzucht) met kortademigheid, pijn op de borst / ongemak, ernstig verminderde urineproductie en dorst enz. (tekenen van een aan de behandeling gerelateerde allergische reactie).
- Chronisch nierfalen.
- Opnieuw optreden (reactivering) van hepatitis B-infectie, wanneer u in het verleden hepatitis B (een leverinfectie) heeft gehad.

Als u last krijgt van één van de bovengenoemde symptomen, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.**

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op 10 patiënten):

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op 10 patiënten):

- 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 in uw buik, winderigheid, brandend maagzuur of constipatie.
- Jeuk.
- abnormaal haarverlies of dun worden van het haar.
- Verdoofd gevoel in de handen of voeten.
- Zweren 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 één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

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

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

Als één van de bovengenoemde symptomen ernstig is, **neem dan contact op met uw arts.**

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter 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 vindt u op de doos en de blisters na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking in order ter bescherming tegen vocht.

Gebruik geen verpakking die beschadigd is of tekenen van verval vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en goot ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze 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 tablet bevat 400 mg imatinib (als mesilaat).
- De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijn cellulose, copovidon, crospovidon, natriumstearylumaraat, siliciumdioxide (colloïdaal hydrofoob en colloïdaal watervrij), gedeeltelijk gehydrolyseerd polyvinyl alcohol, talk, ijzer oxide geel (E172), titanium dioxide (E171), ijzer oxide rood (E172), lecithine (soja) (E322), xanthan gum (E415).

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

Ovaal-vormige, biconvexe donkergele tot bruine filmomhulde tablet, met het bedrijfslogo aan één zijde en "37" en een breukstreep aan de andere zijde

Verpakkingsgroottes:

De tabletten worden geleverd in aluminium blisterverpakking met 10, 30, 60 of 90 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78,
Hafnarfjörður
IJsland

Fabrikant

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roemenië

Neem contact op met de lokale vertegenwoordiger van de registratiehouder voor verdere informatie met betrekking tot dit geneesmiddel.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van de European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>

Geneesmiddel niet langer geregistreerd