1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten
Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten

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

Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten

Zeer donkergeel tot bruin-oranje filmomhulde tabletten, rond met “NVR” aan de ene zijde en “SA” en een breukstreep aan de andere zijde.

Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

Zeer donkergeel tot bruin-oranje, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met schuine randen.
Tablet met de inscriptie “400” aan een zijde en een breukstreep aan de andere zijde met ‘SL’ aan elke kant van de breukstreep.

De filmomhulde tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glivec is geïndiceerd voor de behandeling van

- volwassen patiënten en kinderen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom (bcr-abl) positieve (Ph+) chronische myeloïde leukemie (CML), voor wie beenmergtransplantatie niet als eerstelijnsbehandeling wordt beschouwd.
- volwassen patiënten en kinderen met Ph+ CML in de chronische fase na falen van interferon-alfa therapie, of in de acceleratiefase of in de blastaire crisis.
- volwassen patiënten en kinderen met nieuw gediagnosticeerde Philadelphia chromosoom positieve acute lymfoblastaire leukemie (Ph+ ALL) geïntegreerd met chemotherapie.
- volwassen patiënten met recidiverende of refractaire Ph+ ALL als monotherapie.
- volwassen patiënten met myelodysplastische/myeloproliferatieve ziekten (MDS/MPD) geassocieerd met herschikkingen van het platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) gen.
- volwassen patiënten met hypereosinofiel syndroom (HES) in een gevorderd stadium en/of chronische eosinofiele leukemie (CEL) met FIP1L1-PDGFRα herschikking.

Het effect van Glivec op het resultaat van beenmergtransplantatie werd niet bepaald.

Glivec is geïndiceerd voor

- de behandeling van volwassen patiënten met Kit (CD 117) positieve niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde maligne gastrointestinale stromale tumoren (GIST).
- de adjuvante behandeling van volwassen patiënten die een significant risico hebben op recidief na resectie van Kit (CD117)-positieve GIST. Patiënten met een laag of zeer laag risico op recidief dienen geen adjuvante behandeling te krijgen.
- de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) en volwassen patiënten met terugkerende en/of gemetastaseerde DFSP die niet in aanmerking komen voor chirurgie.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Voor andere doseringen dan 400 mg en 800 mg (zie doseringsaanbevelingen hieronder) zijn 100 mg en 400 mg deelbare tabletten beschikbaar.

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

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

<u>Dosering voor CML bij volwassen patiënten</u>

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

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

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

Behandelingsduur: In klinische onderzoeken werd de behandeling met Glivec voortgezet tot progressie van de ziekte. Het effect van het stopzetten

van de behandeling na bereiken van een complete cytogenetische respons werd niet bestudeerd.

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

Dosering voor CML bij kinderen

De dosering voor kinderen dient gebaseerd te zijn op de lichaamsoppervlakte (mg/m^2). De dosis van 340 mg/m^2 per dag wordt aanbevolen voor kinderen in de 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 – één 's morgens en één 's avonds. De dosisaanbeveling is momenteel gebaseerd op een klein aantal pediatrische patiënten (zie rubrieken 5.1 en 5.2). Er is geen ervaring in de behandeling van kinderen jonger dan 2 jaar.

Dosisverhoging van 340 mg/m^2 per dag tot 570 mg/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 nauwkeurig gevolgd worden na een dosisverhoging, gezien de mogelijkheid tot een toegenomen incidentie van bijwerkingen bij hogere doses.

Dosering voor Ph+ ALL bij volwassen patiënten

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

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

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

Dosering voor Ph+ ALL bij kinderen

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

Dosering voor MDS/MPD

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

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

Dosering voor HES/CEL

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

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

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

Dosering voor GIST

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

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

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

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

Dosering voor DFSP

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

Dosisaanpassing in geval van bijwerkingen

Niet-hematologische bijwerkingen

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

Indien verhogingen van bilirubine >3 x de "institutional upper limit of normal (IULN)" of van levertransaminasen >5 x IULN optreden, moet Glivec gestopt worden tot de bilirubinewaarden tot een niveau <1,5 x IULN zijn teruggekeerd en de transaminasewaarden tot <2,5 x IULN. De behandeling met Glivec mag dan voortgezet worden met een gereduceerde dagelijkse dosis. Bij volwassenen dient de dosis gereduceerd te worden van 400 tot 300 mg of van 600 tot 400 mg, of van 800 tot 600 mg, en bij kinderen van 340 tot 260 mg/m^2/dag.

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

Dosisaanpassingen in geval van neutropenie en trombocytopenie:

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

Speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

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

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

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

Classificatie van leverfunctiestoornissen:

Leverfunctiestoornis	Leverfunctie testen
Mild	Totaal bilirubine: = 1,5 ULN AST: >ULN (kan normaal zijn of <ULN als totaal bilirubine >ULN is)
Matig	Totaal bilirubine: >1,5–3,0 ULN AST: elke waarde
Ernstig	Totaal bilirubine: >3–10 ULN AST: elke waarde
ULN = gebruikelijke “upper limit of normal” AST = aspartaat aminotransferase	

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

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

Hypothyreoïdie

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

Hepatotoxiciteit

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

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

Vochtophoping

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

Patiënten met een hartaandoening

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

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

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

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, tumorlokatie, coagulatiestoornissen) geïdentificeerd waardoor patiënten met GIST een hoger risico voor een van beide typen hemorragie zouden hebben. Aangezien toegenomen vascularisatie en neiging tot bloeden deel uitmaken van de aard en het klinisch verloop van GIST, dienen de standaardgebruiken en –procedures voor de monitoring en de behandeling van hemorragieën bij alle patiënten te worden gevolgd.

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

Tumorlysissyndroom

Vanwege het mogelijk voorkomen van tumorlysissyndroom (TLS) worden correctie van klinisch significante dehydratie en behandeling van hoge urinezuurwaarden aanbevolen vóór de initiatie van Glivec (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 Glivec, 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 Glivec 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 Glivec (zie rubriek 4.8). In geval van laboratoriumuitslagen of klinische bevindingen die geassocieerd worden met TMA bij een patiënt die behandeld wordt met Glivec, dient de behandeling met Glivec 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 Glivec niet opnieuw te worden gestart.

Laboratoriumtesten

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

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

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Werkzame stoffen die de plasmaconcentraties van imatinib kunnen **verhogen**

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

Werkzame stoffen die de plasmaconcentratie van imatinib kunnen **verlagen**

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

Werkzame stoffen waarvan de plasmaconcentratie gewijzigd kan worden door Glivec

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

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

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

In vitro inhibeert Glivec paracetamol O-glucuronidering met een Ki waarde van 58,5 micromol/l. *In vivo* is deze remming niet waargenomen na toediening van 400 mg Glivec en 1.000 mg paracetamol. Hogere doses Glivec en paracetamol zijn niet onderzocht.

Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer Glivec 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 Glivec tegelijk wordt gegeven (zie rubriek 4.4). Derhalve is voorzichtigheid geboden. Echter, het mechanisme van de waargenomen interactie is voorlopig onbekend.

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

Imatinib kan de klaring van methotrexaat vertragen, vooral wanneer methotrexaat in hoge doses (>500 mg/m²) wordt gebruikt. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van Glivec en methotrexaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet aangeraden worden om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Glivec.

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 Glivec genomen hadden. Uit dieronderzoek is echter reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de foetus is niet bekend. Glivec mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien het tijdens de zwangerschap gebruikt zou worden, moet de patiënt ingelicht worden over het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de distributie van imatinib in moedermelk. Studies bij twee vrouwen die borstvoeding gaven, lieten zien dat zowel imatinib als de actieve metaboliet kan worden gedistribueerd in moedermelk. De melk-plasma ratio is onderzocht bij een enkele patiënt en werd bepaald op 0,5 voor imatinib en 0,9 voor de metaboliet, hetgeen een grotere distributie van de metaboliet in melk suggereert. Gezien de gecombineerde concentratie van imatinib en zijn metaboliet en de maximale dagelijkse melkinname door zuigelingen, is de verwachting dat de totale blootstelling laag is (~10% van een therapeutische dosis). Echter, aangezien de effecten van een blootstelling aan een lage dosis imatinib van een zuigeling onbekend zijn, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling en gedurende ten minste 15 dagen na het stoppen van de behandeling met Glivec.

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 bij patiënten die Glivec krijgen en het effect ervan op vruchtbaarheid en gametogenese zijn niet uitgevoerd. Patiënten die zich zorgen maken over hun vruchtbaarheid tijdens een behandeling met Glivec moeten hun arts raadplegen.

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

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

Verschillende bijwerkingen zoals pleurale effusie, ascites, pulmonair oedeem en een snelle gewichtstoename, met of zonder oppervlakkig oedeem, kunnen gezamenlijk worden beschreven als “vochtretentie”. Deze bijwerkingen kunnen gewoonlijk verholpen worden door een tijdelijke onderbreking

van Glivec en door diuretica en andere gepaste ondersteunende verzorgingsmaatregelen. Echter, sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig of levensbedreigend zijn. Enkele patiënten, met een complexe klinische voorgeschiedenis van pleurale effusie, congestief hart- en nierfalen, stierven tijdens een blastaire crisis. Er waren geen speciale veiligheidsbevindingen in de klinische onderzoeken bij kinderen.

Bijwerkingen

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

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

Bijwerkingen en hun frequenties zijn gemeld in Tabel 1.

Tabel 1 Samenvatting van bijwerkingen in tabelvorm

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitis, pneumonie[1], sinusitis, cellulitis, infectie van de bovenste luchtwegen, influenza, urineweginfectie, gastro-enteritis, sepsis
Zelden:	Schimmelinfectie
Niet bekend:	Hepatitis B-reactivering*
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	
Zelden:	Tumorlysissyndroom
Niet bekend:	Tumorbloeding/tumornecrose*
Immuunsysteemaandoeningen	
Niet bekend:	Anafylactische shock*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
Vaak:	Pancytopenie, febriele neutropenie
Soms:	Trombocytemie, lymfopenie, beenmergdepressie, eosinofilie, lymfadenopathie
Zelden:	Hemolytische anemie, trombothische microangiopathie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Anorexie
Soms:	Hypokaliëmie, toegenomen eetlust, hypofosfatemie, verminderde eetlust, dehydratie, jicht, hyperurikemie, hypercalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie
Zelden:	Hyperkaliëmie, hypomagnesiëmie
Psychische stoornissen	
Vaak:	Slapeloosheid
Soms:	Depressie, verminderd libido, angstgevoel
Zelden:	Toestand van verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Hoofdpijn[2]
Vaak:	Duizeligheid, paresthesie, smaakstoornissen, hypo-esthesie

Soms:	Migraine, slaperigheid, flauwvallen, perifere neuropathie, geheugenstoornissen, ischias, restless legs-syndroom, tremor, hersenbloeding
Zelden:	Verhoogde intracraniële druk, convulsies, optische neuritis
Niet bekend:	Cerebraal oedeem*
Oogaandoeningen	
Vaak:	Ooglidoedeem, verhoogde tranenvloed, conjunctivale bloeding, conjunctivitis, droge ogen, troebel zicht
Soms:	Oogirritatie, oogpijn, orbitaal oedeem, sclerale bloeding, retinale bloeding, blefaritis, maculair oedeem
Zelden:	Cataract, glaucoom, papiloedeem
Niet bekend:	Vitreale bloeding*
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Vertigo, tinnitus, gehoorverlies
Hartaandoeningen	
Soms:	Hartkloppingen, tachycardie, congestief hartfalen[3], longoedeem
Zelden:	Aritmieën, atriumfibrilleren, hartstilstand, myocardinfarct, angina pectoris, pericardiale effusie
Niet bekend:	Pericarditis*, harttamponade*
Bloedvataandoeningen[4]	
Vaak:	Blozen, bloedingen
Soms:	Hypertensie, bloeduitstorting, subduraal hematoom, perifeer koudegevoel, hypotensie, Raynaud-fenomeen
Niet bekend:	Trombose/embolie*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Dyspnoe, neusbloeding, hoest
Soms:	Pleurale effusie[5], faryngolaryngeale pijn, keelontsteking
Zelden:	Pleuritische pijn, longfibrose, pulmonaire hypertensie, longbloeding
Niet bekend:	Acuut respiratoir falen[11]*, interstitiële longaandoening*
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak:	Misselijkheid, diarree, braken, dyspepsie, buikpijn[6]
Vaak:	Flatulentie, opgezwollen buik, gastro-oesofageale reflux, constipatie, droge mond, gastritis
Soms:	Stomatitis, zweren in de mond, gastro-intestinale bloeding[7], oprisping, melaena, oesofagitis, ascites, maagzweer, haematemesis, cheilitis, dysfagie, pancreatitis
Zelden:	Colitis, ileus, chronische darmontstekingen
Niet bekend:	Ileus/darmobstructie*, gastro-intestinale perforatie*, diverticulitis*, “gastric antral vascular ectasia” (GAVE)*
Lever- en galaandoeningen	
Vaak:	Verhoogde leverenzymen
Soms:	Hyperbilirubinemie, hepatitis, geelzucht

Zelden:	Leverfalen[8], levernecrose
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeer vaak:	Periorbitaal oedeem, dermatitis/eczeem/rash
Vaak:	Pruritus, gelaatsoedeem, droge huid, erytheem, alopecia, nachtelijk zweten, lichtovergevoeligheidsreactie
Soms:	Pustulaire rash, kneuzing, toegenomen zweten, urticaria, blauwe plekken, verhoogde neiging tot kneuzingen, hypotrichosis, hypopigmentatie van de huid, exfoliatieve dermatitis, onychoclasis, folliculitis, petechieën, psoriasis, purpura, hyperpigmentatie van de huid, bulleuze erupties, panniculitis[12]
Zelden:	Acute febriele neutrofiele dermatosis (Sweet's syndroom), verkleuring van de nagels, angioneurotisch oedeem, vesiculaire rash, erythema multiforme, leukocytoclastische vasculitis, Stevens-Johnson syndroom, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), pemphigus*
Niet bekend:	Palmoplantair erytrodysesthesiesyndroom*, lichenoïde keratose*, lichen planus*, toxische epidermale necrolyse*, medicamenteuze rash met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	Spierspasme en krampen, pijn van de skeletspieren met inbegrip van myalgie[9], artralgie, botpijn[10]
Vaak:	Zwelling van de gewrichten
Soms:	Stijfheid van gewrichten en spieren, osteonecrose*
Zelden:	Spierzwakte, artritis, rabdomyolyse/myopathie
Niet bekend:	Groeivertraging bij kinderen*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Nierpijn, hematurie, acuut nierfalen, verhoogde urinaire frequentie
Niet bekend:	Chronisch nierfalen
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Soms:	Gynaecomastie, erectiele disfunctie, menorragie, onregelmatige menstruatie, seksuele disfunctie, tepelpijn, vergroting van de borst, scrotumoedeem
Zelden:	Hemorragische corpus luteum/hemorragische ovariumcyste
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Vochtretentie en oedeem, moeheid
Vaak:	Zwakte, koorts, anasarca, koude rillingen, koortsrillingen
Soms:	Pijn op de borst, malaise
Onderzoeken	
Zeer 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 Glivec. Deze omvatten zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies, de “expanded access” programma’s, klinische farmacologiestudies en explorerende studies voor niet-geregistreerde indicaties. Omdat deze bijwerkingen zijn gemeld in een populatie met onduidelijke grootte, is het niet altijd mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van hun frequentie of om een causaal verband met imatinibblootstelling vast te stellen.
1 Pneumonie werd het meest gemeld bij patiënten met getransformeerde CML en bij patiënten met GIST.
2 Hoofdpijn kwam het meest voor bij GIST-patiënten.
3 Op patiënt-jaarbasis werden meer cardiale voorvallen met inbegrip van congestief hartfalen waargenomen bij patiënten met getransformeerde CML dan bij patiënten met chronische CML.
4 Blozen werd het meest gemeld bij GIST-patiënten en bloedingen (hematoom, hemorragie) werden het meest gemeld bij patiënten met GIST en met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC).
5 Pleurale effusie werd vaker gemeld bij patiënten met GIST en bij patiënten met getransformeerde CML (CML-AP en CML-BC) dan bij patiënten met chronische CML.
6+7 Buikpijn en maagdarmbloedingen werden het meest waargenomen bij GIST-patiënten.
8 Een aantal fatale gevallen van leverfalen en van levernecrose zijn gemeld.
9 Pijn van de skeletspieren gedurende de behandeling met imatinib of na het stoppen van de behandeling werd postmarketing waargenomen.
10 Pijn van de skeletspieren en gerelateerde bijwerkingen werden vaker waargenomen bij patiënten met CML dan bij GIST-patiënten.
11 Fatale gevallen zijn gemeld bij patiënten met gevorderde ziekte, ernstige infecties, ernstige neutropenie en andere ernstige bijkomende aandoeningen.
12 Met inbegrip van erythema nodosum.

Abnormale laboratoriumtesten

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

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

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

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

4.9 Overdosering

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

Volwassen patiënten

1.200 tot 1.600 mg (duur varieert van 1 tot 10 dagen): Misselijkheid, braken, diarree, huiduitslag, erytheem, oedeem, zwelling, moeheid, spierkrampen, trombocytopenie, pancytopenie, buikpijn, hoofdpijn, verminderde eetlust.
1.800 tot 3.200 mg (maximaal 3.200 mg per dag gedurende 6 dagen): Zwakte, myalgie, verhoogde creatinefosfokinase, verhoogde bilirubine, gastro-intestinale pijn.
6.400 mg (eenmalige dosis): Eén geval dat gemeld is in de literatuur van één patiënt die misselijkheid, braken, buikpijn, koorts, zwelling in het gezicht, verlaagde neutrofielenaantallen en toegenomen transaminasen had.
8 tot 10 g (eenmalige dosis): Braken en gastro-intestinale pijn zijn gemeld.

Pediatrische patiënten

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Imatinib is ook een krachtige inhibitor van receptor tyrosine kinases gericht op de platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, en stamcelfactor (SCF), c-Kit, en het inhibeert PDGF- en SCF-gemedieerde cellulaire processen. *In vitro* inhibeert imatinib de proliferatie en induceert het apoptose in gastro-intestinale stromale tumor (GIST) cellen, die een activerende *kit* mutatie tot uitdrukking brengen. Constitutieve activatie van de PDGF receptor of de Abl proteïne-tyrosine kinases als een gevolg van fusie met diverse partner eiwitten of constitutieve productie van PDGF zijn betrokken bij de pathogenese van MDS/MPD, HES/CEL en DFSP. Imatinib remt de signalering en proliferatie van cellen voortvloeiend uit ontregelde PDGFR en Abl kinase activiteit.

Klinische studies bij chronische myeloïde leukemie

De doeltreffendheid van Glivec is gebaseerd op algemene hematologische en cytogenetische responscijfers en progressievrije overleving. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken die een klinisch voordeel aantonen, zoals een verbetering van de symptomen verbonden met de ziekte of een verlengde overleving, behalve bij nieuw gediagnosticeerde CML in de chronische fase.

Drie uitgebreide, internationale, open-label, niet-gecontroleerde fase II-studies werden uitgevoerd bij patiënten met Philadelphia chromosoom positieve (Ph+) CML in de gevorderde, blastaire of acceleratiefase van de ziekte, andere Ph+ leukemieën of met CML in de chronische fase maar waarbij voorafgaande interferon-alfa (IFN) therapie faalde. Eén uitgebreide, open-label, multicenter, internationaal gerandomiseerd fase III-studie werd uitgevoerd bij patiënten met nieuw gediagnosticeerde Ph+ CML. Bovendien werden kinderen behandeld in twee fase I-studies en één fase II-studie.

Bij alle klinische studies waren 38–40% van de patiënten ≥60 jaar oud en 10–12% van de patiënten waren ≥70 jaar oud.

Chronische fase, nieuw gediagnosticeerd

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

Een totaal van 1.106 patiënten werd gerandomiseerd, 553 in elke arm. De basislijn karakteristieken waren in evenwicht tussen beide armen. De mediane leeftijd was 51 jaar (interval 18–70 jaar), met 21,9% van de patiënten ≥60 jaar. Er waren 59% mannen en 41% vrouwen; 89,9% caucasische en 4,7% zwarte patiënten. Zeven jaar nadat de laatste patiënt was geïncludeerd, bedroeg de mediane duur van de eerstelijnsbehandeling 82 en 8 maanden in respectievelijk de Glivec en IFN-armen. De mediane duur van de tweedelijnsbehandeling met Glivec was 64 maanden. In het algemeen was de gemiddelde geleverde dagdosering bij patiënten die eerstelijn Glivec kregen 406 ± 76 mg. Het primaire werkzaamheidseindpunt van de studie is progressievrije overleving. Progressie werd gedefinieerd als één van de volgende gevallen: progressie tot acceleratiefase of blastaire crisis, overlijden, verlies van CHR of MCyR, of bij patiënten die geen CHR verkregen een toename in WBC ondanks gepaste therapeutische behandeling. Belangrijke cytogenetische respons, hematologische respons, moleculaire respons (evaluatie van minimale residuele ziekte), tijd tot acceleratiefase of blastaire crisis en overleving zijn de belangrijkste secundaire eindpunten. De responsgegevens zijn weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2 Respons bij nieuw gediagnosticeerde CML Studie (84-maands gegevens)

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

* p<0,001, Fischer's exact test
** moleculaire responspercentages zijn gebaseerd op de beschikbare monsters
Hematologische respons criteria (elke responses te bevestigen na ≥4 weken):
WBC <10 x 10^9/l, bloedplaatjes <450 x 10^9/l, myelocyt+metamyelocyt <5% in bloed, geen blasten en promyelocyten in bloed, basofielen <20%, geen extramedullaire verwikkelingen
Cytogenetische respons criteria: compleet (0% Ph+ metafasen), partieel (1–35%), gering (36–65%) of minimaal (66–95%). Een belangrijke respons (0–35%) combineert zowel de complete als de partiële respons.
Belangrijke moleculaire respons criteria: in het perifeer bloed reductie van ≥3 logaritmen in de hoeveelheid van Bcr-Abl transcripten (gemeten door "real-time quantitative reverse transcriptase PCR assay") versus een gestandaardiseerde uitgangswaarde.

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

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

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

Een totaal van 71 (12,8%) respectievelijk 85 (15,4%) patiënten overleden in de Glivec en IFN+Ara-C groepen. Bij 84 maanden is de geschatte overleving 86,4% (83, 90) vs. 83,3% (80, 87) in de gerandomiseerde Glivec respectievelijk de IFN+Ara-C groepen (p=0,073, log-rank test). Dit 'tijd tot gebeurtenis' eindpunt is sterk beïnvloed door de hoge crossover van IFN+Ara-C naar Glivec. Het effect van de Glivec behandeling op de overleving in de chronische fase van nieuw gediagnosticeerde CML is verder onderzocht in een retrospectieve analyse van de bovenvermelde Glivec gegevens met de primaire gegevens van een andere fase III-studie met IFN+Ara-C (n=325) in een identiek behandelschema. In deze retrospectieve analyse was de superioriteit van Glivec over IFN+Ara-C in de algehele overleving aangetoond (p<0,001); binnen 42 maanden waren 47 (8,5%) Glivec patiënten en 63 (19,4%) IFN+Ara-C patiënten overleden.

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

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

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

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

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

De primaire werkzaamheidsvariabele was 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 volledig perifeer bloedherstel zoals bij complete respons), of als een terugkeer naar de chronische fase van CML. Een bevestigde hematologische respons werd bereikt bij 71,5% van de patiënten (Tabel 3). Belangrijk te melden was dat ook 27,7% van de patiënten een belangrijke cytogenetische respons bereikte, die compleet was bij 20,4% (16% bevestigd) van de patiënten. Voor patiënten behandeld met 600 mg is de huidige schatting van de mediane progressie-vrije-overleving en algemene overleving respectievelijk 22,9 en 42,5 maanden.

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

De primaire werkzaamheidsvariabele was de mate van hematologische respons, uitgedrukt als een complete hematologische respons, geen bewijzen van leukemie, of als een terugkeer naar de chronische fase van CML met gebruik van dezelfde criteria als voor de studie in de acceleratiefase. Bij deze studie bereikte 31% van de patiënten een hematologische respons (36% van de onbehandelde patiënten en 22% van de voorbehandelde patiënten). De mate van respons was eveneens groter bij de patiënten behandeld met 600 mg (33%) dan bij de patiënten behandeld met 400 mg (16%, p=0,0220). De huidige schatting van de mediane overleving van eerder onbehandelde en behandelde patiënten is respectievelijk 7,7 en 4,7 maanden.

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

Tabel 3 Respons bij CML studies bij volwassenen

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

[1] Hematologische respons criteria (elke respons te bevestigen na ≥4 weken):
CHR Studie 0110 [WBC <10 x 10^9/l, bloedplaatjes <450 x 10^9/l, myelocyten+metamyelocyten <5% in bloed, geen blasten en promyelocyten in bloed, basofielen <20%, geen extramedullaire verwikkelingen] en in studies 0102 en 0109 [ANC ≥1,5 x 10^9/l, bloedplaatjes ≥100 x 10^9/l, geen bloed blasten, BM blasten <5% en geen extramedullaire ziekte]
NEL Zelfde criteria als voor CHR maar ANC ≥1 x 10^9/l en bloedplaatjes ≥20 x 10^9/l (enkel 0102 en 0109)
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 (enkel voor 0102 en 0109).
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 uitgevoerd tenminste 1 maand na het initiële beenmergonderzoek.

Pediatrische patiënten
Een totaal van 26 patiënten jonger dan 18 jaar met ofwel chronische fase CML (n=11) of CML in blastaire crisis of Ph+ acute leukemieën (n=15) werd ingesloten in een dosis-oplopende fase I-onderzoek. Dit was een populatie van zwaar voorbehandelde patiënten, aangezien 46% voorafgaande BMT had ondergaan en 73% een voorafgaande multi-agens chemotherapie. De patiënten werden behandeld met Glivec doses 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, verkregen er respectievelijk 4 (44%) en 3 (33%) een complete en partiële cytogenetische respons, met een MCyR van 77%.

In totaal 51 kinderen met nieuw gediagnosticeerde en onbehandelde CML in de chronische fase werden geïncludeerd in een open-label, multicentra, eenarmig fase II-onderzoek. Patiënten werden behandeld met Glivec 340 mg/m^2/dag, zonder onderbrekingen in afwezigheid van dosisbeperkende toxiciteit. Glivecbehandeling induceert een snelle respons bij nieuw gediagnosticeerde kinderen met CML met een CHR van 78% na 8 weken therapie. De hoge CHR ging gepaard met de ontwikkeling van een complete cytogenetische respons (CCyR) van 65%, wat vergelijkbaar is met de resultaten zoals gezien bij volwassenen. Bovendien werd een partiële cytogenetische respons (PCyR) gezien bij 16% voor een MCyR van 81%. De meerderheid van de patiënten die een CCyR bereikten ontwikkelde de CCyR tussen 3 en 10 maanden met een mediane tijd tot respons van 5,6 maanden, gebaseerd op de Kaplan-Meier schatting.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Glivec 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 studies bij Ph+ ALL

Nieuw gediagnosticeerd Ph+ ALL
Imatinib, gebruikt als enig middel, induceerde een significant hogere complete hematologische respons dan chemotherapie (96,3% vs. 50%; p=0,0001) in een gecontroleerde studie (ADE10) naar imatinib versus chemotherapie inductie bij 55 nieuw gediagnosticeerde patiënten van 55 jaar en ouder. Wanneer salvagetherapie met imatinib werd toegediend bij patiënten die niet of slecht reageerden op chemotherapie, bereikten 9 (81,8%) van de 11 patiënten een complete hematologische respons. Dit klinisch effect werd geassocieerd met een hogere reductie in bcr-abl transcripten bij de met imatinib behandelde patiënten in vergelijking met de chemotherapie-arm na 2 weken therapie (p=0,02). Alle patiënten kregen imatinib en consolidatiechemotherapie (zie Tabel 4) na inductie en de niveaus van bcr-abl transcripten waren gelijk in de twee armen na 8 weken. Zoals verwacht op basis van de studieopzet werd geen verschil waargenomen in remissieduur, ziektevrije overleving of algehele overleving, hoewel patiënten met een complete moleculaire respons die minimale residuele ziekte hadden, een betere uitkomst hadden in termen van remissieduur (p=0,01) en ziektevrije overleving (p=0,02).

De resultaten die zijn waargenomen in een groep van 211 nieuw gediagnosticeerde Ph+ ALL patiënten in vier ongecontroleerde klinische studies (AAU02, ADE04, AJP01 en AUS01) zijn consistent met de hierboven beschreven resultaten. Imatinib in combinatie met chemotherapie-inductie (zie Tabel 4) resulteerde in een complete hematologische respons van 93% (147 van 158 evalueerbare patiënten) en in een belangrijke cytogenetische respons van 90% (19 van 21 evalueerbare patiënten). De complete moleculaire respons was 48% (49 van 102 evalueerbare patiënten). In twee

studies (AJP01 en AUS01) waren ziektevrije overleving (DFS) en algehele overleving (OS) steeds langer dan 1 jaar en ze waren superieur ten opzichte van historische controles (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabel 4 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 intrathecaal, dag 1
Remissie-inductie	DEX 10 mg/m^2 oraal, dag 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daf 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 uur), dag 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 uur) dag 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., dag 22-25, 29-32
Consolidatietherapie I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 uur), dag 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oraal, dag 1-20
Consolidatietherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 uur), dag 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 uur), dag 1-5
Studie AAU02	
Inductietherapie (*de novo* Ph+ ALL)	Daunorubicine 30 mg/m^2 i.v., dag 1-3, 15-16; VCR 2 mg totale dosis i.v., dag 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., dag 1, 8; Prednison 60 mg/m^2 oraal, dag 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 oraal, dag 1-28; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1, 8, 15, 22
Consolidatie (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m^2/12 h i.v.(3 uur), daf 1-4; Mitoxantron 10 mg/m^2 i.v. dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathecaal, dag 1
Studie ADE04	
Voorfase	DEX 10 mg/m^2 oraal, dag 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., dag 3-5; MTX 15 mg intrathecaal, dag 1
Inductietherapie I	DEX 10 mg/m^2 oraal, dag 1-5; VCR 2 mg i.v., dag 6, 13, 20; Daunorubicine 45 mg/m^2 i.v., dag 6-7, 13-14
Inductietherapie II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 uur), dag 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 uur), dag 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, dag 26-46
Consolidatietherapie	DEX 10 mg/m^2 oral, days 1-5; Vindesine 3 mg/m^2 i.v., day 1; MTX 1.5 g/m^2 i.v. (24 h), day 1; Etoposide 250 mg/m^2 i.v. (1 h) days 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), day 5
Studie AJP01	
Inductietherapie	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 uur), dag 1; Daunorubicine 60 mg/m^2 i.v. (1 uur), dag 1-3; Vincristine 1,3 mg/m^2 i.v., dag 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m^2/dag oraal
Consolidatietherapie	Alternerende chemotherapie cyclus: hoge dosis chemotherapie met MTX 1 g/m^2 i.v. (24 uur), dag 1, en Ara-C 2 g/m^2 i.v. (elke 12 uur), dag 2-3, gedurende 4 cycli
Onderhoud	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m^2 oraal, dag 1-5
Studie AUS01	

Inductie-consolidatie therapie	Hyper-CVAD regime: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 uur, elke 12 uur), dag 1-3; Vincristine 2 mg i.v., dag 4, 11; Doxorubicine 50 mg/m^2 i.v. (24 uur), dag 4; DEX 40 mg/dag op dag 1-4 en 11-14, afgewisseld met MTX 1 g/m^2 i.v. (24 uur), dag 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 uur, elke 12 uur), dag 2-3 (totaal van 8 cycli)
Onderhoud	VCR 2 mg i.v. maandelijks gedurende 13 maanden; Prednisolon 200 mg oraal, 5 dagen per maand gedurende 13 maanden
Alle behandelingen omvatten toediening van steroïden voor CNS prophylaxe.	
Ara-C: cytosine arabinoside; CP: cyclofosfamide; DEX: dexamethason; MTX: methotrexaat; 6-MP: 6-mercaptopurine; VM26: teniposide; VCR: vincristine; IDA: idarubicine; i.v.: intraveneus	

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 Glivec (340 mg/m^2/dag) in combinatie met intensieve chemotherapie na inductietherapie. Glivec werd met tussenpozen toegediend in cohorten 1-5, met toenemende duur en vroegere start van Glivec van cohort tot cohort; cohort 1 kreeg de laagste intensiteit en cohort 5 kreeg de hoogste intensiteit van Glivec (langste duur in dagen met continue dagelijkse dosering van Glivec gedurende de eerste chemotherapiekuren). Continue dagelijkse blootstelling aan Glivec 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 Glivec (respectievelijk 69,6% vs. 31,6%). De geschatte 4-jaars OS bij cohort 5-patiënten was 83,6% in vergelijking met 44,8% bij historische controles. 20 van de 50 (40%) patiënten in cohort 5 kregen een hematopoietische stamceltransplantatie.

Tabel 5 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 Leucovorin (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 Leucovorin (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 >1.500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, i.v.): dagen 43, 44 L-ASP (6.000 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 (2.500 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 Leucovorin (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 (6.000 IU/m^2, IM): dag 44
Onderhoud (8-wekencycli) Cycli 1–4	MTX (5 g/m^2 gedurende 24 uur, i.v.): dag 1 Leucovorin (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) Cyclus 5	Craniale bestraling (alleen Blok 5) 12 Gy in 8 fracties voor alle patiënten die bij diagnose CNS1 en CNS2 zijn 18 Gy in 10 fracties voor patiënten die bij diagnose CNS3 zijn VCR (1,5 mg/m^2/dag, i.v.): 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 Cyclus 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 waren voor respons, in een hematologische respons van 30% (9% complete respons) en een belangrijke cytogenetische respons van 23%. (Opgemerkt dient te worden dat 353 van de 411 patiënten waren behandeld in een “expanded access” programma zonder dat primaire responsgegevens waren verzameld). De mediane tijd tot progressie in de algehele populatie van 411 patiënten met recidiverende /refractaire Ph+ ALL varieerde van 2,6 tot 3,1 maanden, en de mediane algehele overleving in de 401 evalueerbare patiënten varieerde van 4,9 tot 9 maanden. De gegevens waren vergelijkbaar wanneer een heranalyse werd uitgevoerd waarin alleen patiënten van 55 jaar of ouder werden opgenomen.

Klinische studies bij MDS/MPD

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

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

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

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

Klinische studies bij HES/CEL

Eén open label, multicentra, fase II klinisch onderzoek (studie B2225) werd uitgevoerd waarin Glivec werd getest bij verschillende patiëntenpopulaties die leden aan levensbedreigende ziekten, geassocieerd met Abl, Kit of PDGFR proteïne-tyrosine kinases. In deze studie werden 14 patiënten met HES/CEL behandeld met 100 mg tot 1.000 mg Glivec per dag. Nog eens 162 patiënten met HES/CEL, vermeld in 35 gepubliceerde case reports en case series, kregen Glivec met een dosis van 75 mg tot 800 mg per dag. Cytogenetische afwijkingen werden beoordeeld bij 117 van de totale populatie van 176 patiënten. Bij 61 van deze 117 patiënten werd FIP1L1-PDGFRα fusie kinase vastgesteld. Al deze patiënten met FIP1L1-PDGFRα fusie kinase bereikten een complete hematologische respons. Het FIP1L1-PDGFRα fusie kinase was of negatief of onbekend bij 115 patiënten, van wie 62 (54%) een complete (n=46) of een partiële (n=16) hematologische respons bereikten.Noge eens vier HES patiënten in andere 3 gepubliceerde rapporten bleken FIP1L1-PDGFRα-positief te zijn. Alle 65 FIP1L1-PDGFRα fusie kinase positieve patiënten bereikten een CHR die maanden aanhield (bereik van 1+ tot 44+ maanden geschrapt ten tijde van de rapportage). Zoals vermeld in een recente publicatie bereikten 21 van deze 65 patiënten ook complete moleculaire remissie met een mediane follow-up van 28 maanden (bereik 13-67 maanden). De leeftijd van deze patiënten varieerde van 25 tot 72 jaar. Bovendien werden verbeteringen in symptomatologie en andere orgaandisfunctie afwijkingen gemeld in de case reports door de onderzoekers. Verbeteringen werden gemeld in de volgende orgaanstelsels: hart, zenuwstelsel, huid/onderhuid, ademhalings-stelsel/borstkas/mediastinum, skeletspier/bindweefsel/bloedvat, en maagdarmstelsel.

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

Klinische studies bij niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde GIST

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

biotine-peroxidase complex methode na antigen herstel.

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

Tabel 6 Beste tumorrespons in studie STIB2222 (GIST)

Beste respons	Alle doses (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Complete respons	1 (0,7)
Partiële respons	98 (66,7)
Stabiele ziekte	23 (15,6)
Progressieve ziekte	18 (12,2)
Niet evalueerbaar	5 (3,4)
Onbekend	2 (1,4)

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

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

Klinische studies bij adjuvante GIST

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

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

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

Het risico op een recidief bij patiënten na chirurgische ingreep van hun primaire GIST werd retrospectief beoordeeld op basis van de volgende prognostische factoren: tumorgrootte, mitotische index, tumorlocatie. Gegevens van de mitotische index waren beschikbaar voor 556 van de 713 “intention-to-treat” (ITT) populatie. De resultaten van subgroepanalyses volgens de “United States National Institute of Health” (NIH) en de “Armed Forces Institute of Pathology” (AFIP) risicoclassificatie worden getoond in Tabel 7. Er werd geen voordeel waargenomen in de groepen met een laag en zeer laag risico. Er werd geen voordeel in algehele overleving waargenomen.

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

Risico criteria	Niveau van risico	% patiënten	Aantal gebeurtenissen / aantal patiënten	Algemene hazard ratio (95% BI)*	RFS (%)	
					12 maanden	24 maanden
			Glivec vs placebo		Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Laag	29,5	0/86 vs. 2/90	N.S.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Matig	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Hoog	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Zeer laag	20,7	0/52 vs. 2/63	N.S.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Laag	25,0	2/70 vs. 0/69	N.S.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Matig	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Hoog	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5
* Volledige follow-up periode; N.S. – Niet schatbaar						

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

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

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

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

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

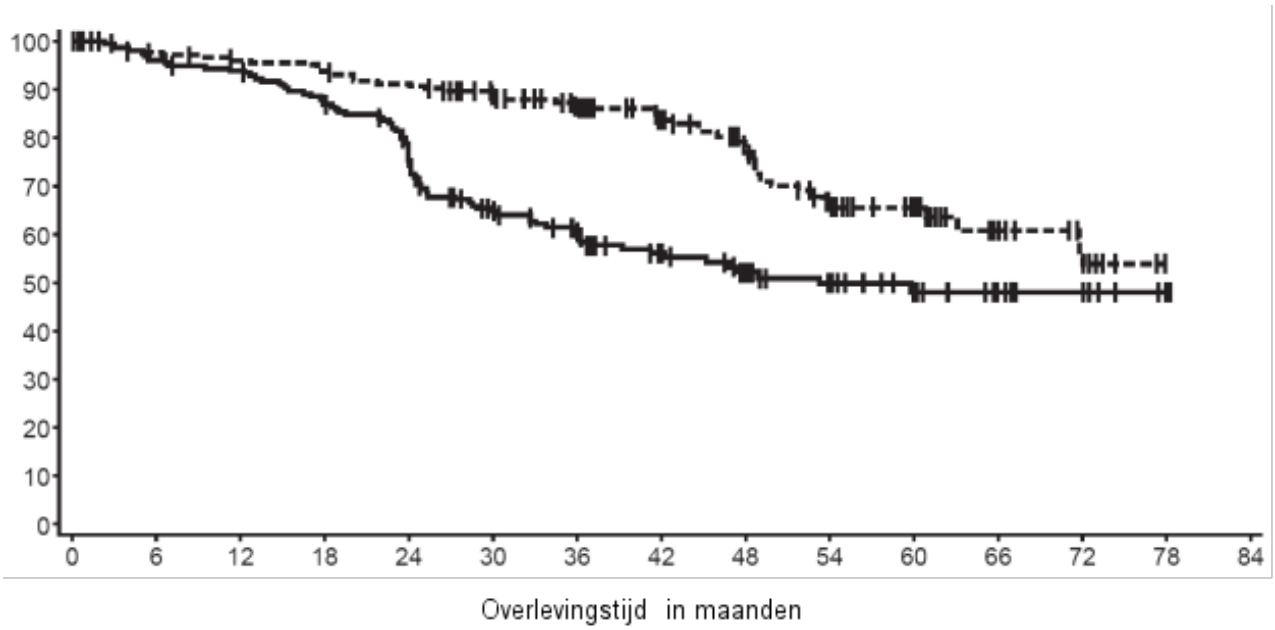
Het totaal aantal overledenen was 25 voor de 12-maanden behandelingsarm en 12 voor de 36-maanden behandelingsarm.

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

Tabel 8 12-maanden en 36-maanden Glivec-behandeling (SSGXVIII/AIO Studie)

	12-maanden behandelingsarm	36-maanden behandelingsarm
RFS	**%(BI)**	**%(BI)**
12 maanden	93,7 (89,2--96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 maanden	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 maanden	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 maanden	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 maanden	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Overleving		
36 maanden	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 maanden	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 maanden	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

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

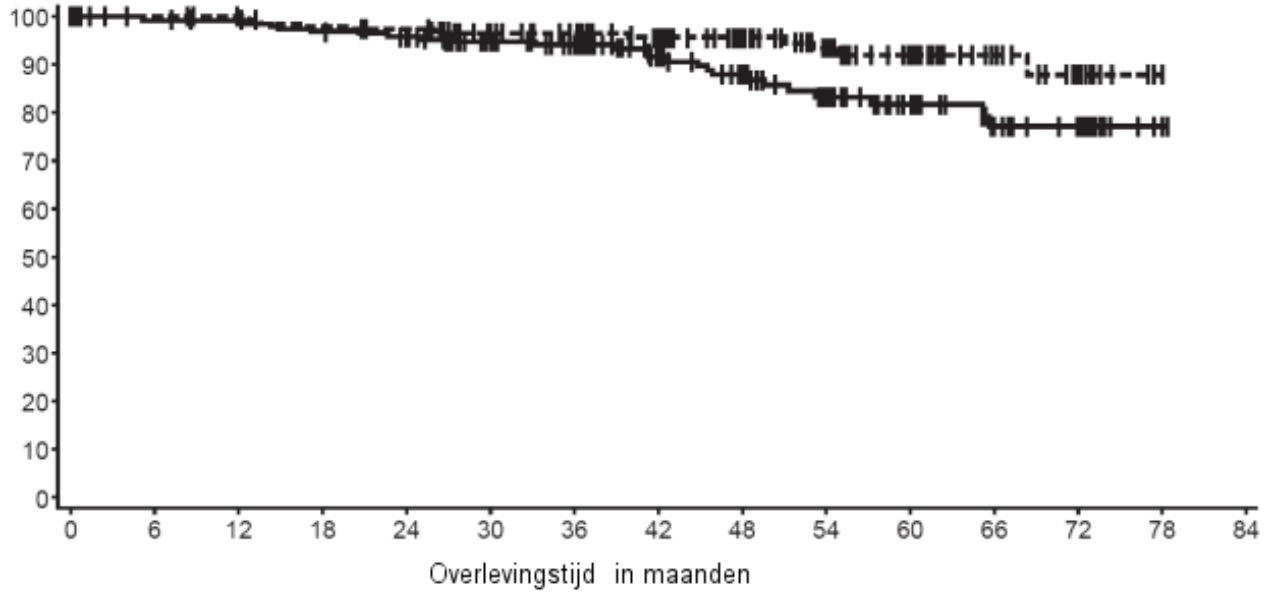


Met risico op : Voorvallen

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

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

:



Met risico op : Voorvallen

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

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

Klinische studies bij DFSP

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetiek van Glivec

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

Absorptie

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

Distributie

Bij klinische relevante concentraties van imatinib bedroeg de plasma eiwit binding ongeveer 95%, op basis van *in vitro* experimenten, grotendeels aan

albumine en alfa-zure-glycoproteïne, met slechts weinig binding aan lipoproteïne.

Biotransformatie

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

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

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

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

Eliminatie

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

Plasma farmacokinetiek

Na orale toediening aan gezonde vrijwilligers was de $t_{½}$ ongeveer 18 uur, wat er op wijst dat eenmaal daagse dosering geschikt is. De verhoging van de gemiddelde AUC met verhoging van de dosis was lineair en dosis-proportioneel binnen het doseringsinterval van 25–1.000 mg imatinib na orale toediening. Er was geen verandering in de kinetiek van imatinib na herhaalde dosering, en de accumulatie bedroeg 1,5- tot 2,5-maal bij steady state bij een dosering van eenmaal daags.

Farmacokinetiek bij GIST-patiënten

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

Populatie farmacokinetiek

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

Farmacokinetiek bij kinderen

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/m^2/dag werd een gelijkwaardige blootstelling bereikt als met respectievelijk 400 en 600 mg bij volwassen patiënten. Uit de vergelijking van de $AUC_{(0-24)}$ op dag 8 en dag 1 bij het doseringsniveau van 340 mg/m^2/dag bleek een 1,7-voudige geneesmiddelenaccumulatie na herhaalde eenmaal daagse toedieningen.

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

Aantasting van orgaanfuncties

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

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

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

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

In een orale pre- en postnatale ontwikkelingsstudie bij ratten, werd rode vaginale vloed opgemerkt in de 45 mg/kg/dag groep op ofwel dag 14 of dag 15 van de dracht. Bij dezelfde dosis was zowel het aantal doodgeboren jongen als het aantal dat stierf tussen postpartum dagen 0 en 4 verhoogd. In de F_1 nakomelingen, waren bij hetzelfde dosisniveau de gemiddelde lichaamsgewichten gereduceerd vanaf de geboorte tot het moment dat ze gedood werden en het aantal jongen dat het criterium voor preputiale scheiding haalde was licht verlaagd. F_1 fertiliteit was niet beïnvloed, terwijl er een verhoogd aantal resorpties en een verlaagd aantal levensvatbare foetussen werd waargenomen bij 45 mg/kg/dag. De “no observed effect level” (“NOEL”) voor zowel de moederdieren als de F_1 generatie was 15 mg/kg/dag (één vierde van de maximum humane dosis van 800 mg).

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

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

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

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

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

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

Het werkzame bestanddeel imatinib vertoont een milieurisico voor sedimentorganismen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tablet kern:
Microkristallijne cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Tablet omhulling:
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Macrogol
Talk
Hypromellose

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 30°C.

Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten

PVC/alu blisterverpakkingen
Verpakkingen bevattende 20, 60, 120 of 180 filmomhulde tabletten.

PVDC/alu blisterverpakkingen
Verpakkingen van 60, 120 of 180 filmomhulde tabletten.

Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

PVDC/alu blisterverpakkingen
Verpakkingen van 10, 30 of 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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ierland

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

Glivec 100 mg filmomhulde tabletten

EU/1/01/198/007
EU/1/01/198/008
EU/1/01/198/011
EU/1/01/198/012
EU/1/01/198/014
EU/1/01/198/015
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg filmomhulde tabletten

EU/1/01/198/009
EU/1/01/198/010
EU/1/01/198/013

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 november 2001
Datum van laatste verlenging: 07 november 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

16.10.2025

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