

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Imatinib STADA® 600 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 600 mg Imatinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Imatinib STADA® sind weiße bis gebrochen weiße, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten, 16,5 × 8,0 mm, mit der Prägung „H“ auf der einen Seite und „11“ auf der anderen Seite, wobei I und 1 durch eine Bruchkerbe getrennt sind.

Die Tablette kann in zwei gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Imatinib STADA® ist angezeigt zur Behandlung von

- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph⁺) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird,
- Erwachsenen und Kindern mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise,
- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph⁺ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie,
- Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Ph⁺ ALL als Monotherapie,
- Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor),
- Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung.

Die Wirkung von Imatinib auf das Ergebnis einer Knochenmarktransplantation wurde nicht untersucht.

Imatinib STADA® ist angezeigt zur

- Behandlung Erwachsener mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsener mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

Bei Erwachsenen und Kindern mit CML basiert die Wirksamkeit von Imatinib auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und auf dem progressionsfreien Überleben, bei Ph⁺ ALL und MDS/MPD auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten,

bei HES/CEL auf der hämatologischen Ansprechrate, bei nicht resezierbarem und/oder metastasiertem DFSP auf den objektiven Ansprechraten. Die Erfahrung mit der Anwendung von Imatinib bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Außer für neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben bei diesen Erkrankungen belegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Beginn der Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und malignen Sarkomen vorgenommen werden, soweit zutreffend.

Hinweis: Für andere Dosierungen als 300 mg und 600 mg sind Tabletten in den Stärken 100 mg und 400 mg (teilbare Tabletten) erhältlich.

Die verschriebene Dosis soll oral mit einer Mahlzeit und einem großen Glas Wasser eingenommen werden, um das Risiko gastrointestinaler Irritationen zu minimieren. Dosen von 400 mg oder 600 mg sollten einmal täglich verabreicht werden, während Tagesdosen von 800 mg auf zweimal täglich 400 mg (morgens und abends) aufgeteilt werden sollen.

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Filmtabletten zu schlucken, können die Tabletten in einem Glas Wasser ohne Kohlen säure oder Apfelsaft suspendiert werden. Die erforderliche Anzahl Tabletten sollte in eine angemessene Menge des Getränks (etwa 200 ml für eine 600 mg-Tablette) gegeben und die Mischung mit einem Löffel umgerührt werden. Die Suspension soll unmittelbar nach dem vollständigen Zerfall der Tablette(n) eingenommen werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit CML

Die empfohlene Dosierung von Imatinib beträgt bei erwachsenen Patienten in der chronischen Phase der CML 400 mg/Tag. Die chronische Phase der CML liegt vor, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt sind: Blasten < 15% im Blut und Knochenmark, Basophile im peripheren Blut < 20%, Thrombozyten > 100 × 10⁹/l.

Die empfohlene Dosierung von Imatinib beträgt bei erwachsenen Patienten in der akzelerierten Phase 600 mg/Tag. Die akzelerierte Phase liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Blasten ≥ 15%, aber < 30% im Blut oder Knochenmark, Blasten + Promyelozyten ≥ 30% im Blut oder Knochenmark (vorausgesetzt < 30% Blasten), Basophile im peripheren Blut ≥ 20%, Thrombozyten < 100 × 10⁹/l unabhängig von der Therapie.

Die empfohlene Dosierung von Imatinib STADA® beträgt bei erwachsenen Patienten in der Blastenkrise 600 mg/Tag. Die Blastenkrise ist definiert als ≥ 30% Blasten im Blut oder Knochenmark oder als Vorliegen einer extramedullären Erkrankung außer einer Hepatosplenomegalie.

Dauer der Behandlung: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis

zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht.

Eine Dosiserhöhung von 400 mg auf 600 mg oder 800 mg bei Patienten in der chronischen Phase der Erkrankung oder von 600 mg auf maximal 800 mg (2-mal 400 mg täglich) bei Patienten in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen des Arzneimittels und bei Fehlen nicht Leukämie-bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder Verlust einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission. Die Patienten müssen nach einer Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden, weil die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen ansteigt.

Dosierung bei Kindern mit CML

Die Dosierung bei Kindern sollte auf Basis der Körperoberfläche vorgenommen werden (mg/m²). Für Kinder in der chronischen Phase der CML bzw. weiter fortgeschrittenen Stadien der CML wird eine tägliche Dosis von 340 mg/m² empfohlen (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden). Die Gesamtdosis kann als tägliche Einmaldosis oder alternativ aufgeteilt auf zwei Applikationen – eine morgens und eine abends – gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung beruht zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf einer kleinen Zahl pädiatrischer Patienten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern unter 2 Jahren liegen nicht vor.

Eine Dosiserhöhung von täglich 340 mg/m² auf täglich 570 mg/m² (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden) bei Kindern kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen des Arzneimittels und bei Fehlen nicht Leukämie-bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder Verschwinden einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission. Die Patienten müssen nach einer Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden, weil die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen ansteigt.

Dosierung bei Erwachsenen mit Ph⁺ ALL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib STADA® bei erwachsenen Patienten mit Ph⁺ ALL beträgt 600 mg/Tag. Hämatologen, die in der Behandlung dieser Erkrankung erfahren sind, sollten die Therapie in allen Phasen überwachen.

Behandlungsschema: Auf Basis der vorliegenden Daten wurde gezeigt, dass Imatinib

wirksam und sicher ist, wenn es in Kombination mit Chemotherapie in einer Dosierung von 600 mg/Tag in der Induktionsphase sowie in der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase der Chemotherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ ALL angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1). Die Dauer der Imatinib-Therapie kann je nach dem ausgewählten Behandlungsschema variieren, aber längere Expositionen von Imatinib haben im Allgemeinen bessere Ergebnisse erbracht.

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Ph⁺ ALL ist eine Imatinib-Monotherapie mit 600 mg/Tag sicher und wirksam und kann gegeben werden, bis eine Progression der Erkrankung auftritt.

Dosierung bei Kindern mit Ph⁺ ALL

Bei Kindern sollte die Dosierung auf der Basis der Körperoberfläche (mg/m²) erfolgen. Eine Dosis von 340 mg/m² täglich wird bei Kindern mit Ph⁺ ALL empfohlen (eine Gesamtdosis von 600 mg darf nicht überschritten werden).

Dosierung bei MDS/MPD

Die empfohlene Dosierung von Imatinib STADA® bei erwachsenen Patienten mit MDS/MPD beträgt 400 mg/Tag.

Dauer der Behandlung: In der einzigen bisher durchgeführten klinischen Studie wurde die Behandlung mit Imatinib bis zur Progression der Erkrankung fortgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug die mediane Behandlungsdauer 47 Monate (24 Tage bis 60 Monate).

Dosierung bei HES/CEL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib STADA® bei erwachsenen Patienten mit HES/CEL beträgt 100 mg/Tag.

Bei Abwesenheit von Nebenwirkungen kann eine Dosissteigerung von 100 mg auf 400 mg erwogen werden, wenn Untersuchungen ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie zeigen.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen für den Patienten andauert.

Dosierung bei DFSP

Die empfohlene Dosierung von Imatinib STADA® bei erwachsenen Patienten mit DFSP beträgt 800 mg/Tag.

Dosisanpassung aufgrund von Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen
Wenn sich mit Imatinib schwere nicht-hämatologische Nebenwirkungen entwickeln, muss die Behandlung so lange unterbrochen werden, bis das Ereignis abgeklungen ist. Danach kann die Behandlung abhängig von der anfänglichen Stärke der Nebenwirkung wieder aufgenommen werden.

Wenn Bilirubin erhöhungen den laborspezifischen oberen Normwert um mehr als das Dreifache oder wenn Erhöhungen der Lebertransaminasen diesen Wert um mehr als das Fünffache überschreiten, muss Imatinib so lange abgesetzt werden, bis die Bilirubinwerte auf weniger als das 1,5-Fache und die Transaminasenwerte auf weniger als das 2,5-Fache der laborspezifischen oberen Normwerte zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Imatinib mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden. Bei Erwachsenen sollte die Dosis von 400 mg auf 300 mg bzw. von 600 mg auf 400 mg bzw. von 800 mg auf 600 mg und bei Kindern von 340 auf 260 mg/m²/Tag reduziert werden.

Hämatologische Nebenwirkungen

Bei schwerer Neutropenie und Thrombozytopenie werden eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung entsprechend der unten stehenden Tabelle empfohlen.

Besondere Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren mit CML und bei Kindern unter 1 Jahr mit Ph⁺ ALL (siehe Abschnitt 5.1). Die Erfahrung bei Kindern mit MDS/MPD, DFSP und HES/CEL ist sehr begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Kindern unter 18 Jahren mit MDS/MPD, DFSP und HES/CEL wurden in klinischen Studien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende, publizierte Daten werden in Abschnitt 5.1 zusammengefasst, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Imatinib wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Patienten mit leichten, mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen sollte die niedrigste empfohlene Dosis von 400 mg täglich gegeben werden. Die Dosis kann reduziert werden, wenn sie nicht vertragen wird (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Siehe Tabelle auf Seite 3 unten

Eingeschränkte Nierenfunktion

Patienten mit Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten sollte die empfohlene Mindestdosis von 400 mg als Anfangsdosis gegeben werden. Bei diesen Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosis kann reduziert werden, falls sie nicht vertragen wird. Falls sie vertragen wird, kann die Dosis

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie:

HES/CEL (Startdosis 100 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
MDS/MPD (Startdosis 400 mg) HES/CEL (bei einer Dosis von 400 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 300 mg Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der chronischen Phase bei Kindern (bei Dosen von 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 × 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 × 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 260 mg/m ² Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der Blastenkrise und Ph ⁺ ALL (Startdosis 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 10 × 10 ⁹ /l	1. Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie). 2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib-Dosis auf 400 mg. 3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 300 mg. 4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC ≥ 1 × 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 20 × 10 ⁹ /l, und dann die Behandlung mit 300 mg wieder aufnehmen.

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise bei Kindern (Startdosis 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie). Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib-Dosis auf 260 mg/m². Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 200 mg/m². Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC ≥ 1 × 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 × 10⁹/l, und dann die Behandlung mit 200 mg/m² wieder aufnehmen.
DFSP (Dosierung 800 mg)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 75 × 10⁹/l. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Imatinib. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 × 10⁹/l und/oder Thrombozyten < 50 × 10⁹/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 400 mg Imatinib wieder aufnehmen.

^a Auftreten nach mindestens 1-monatiger Behandlung

im Falle fehlender Wirksamkeit erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Imatinib wurde bei älteren Patienten nicht im Einzelnen untersucht. Bei Erwachsenen wurden keine signifikanten altersspezifischen Unterschiede der Pharmakokinetik in klinischen Studien beobachtet, in denen mehr als 20% der Patienten 65 Jahre und älter waren. Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Imatinib gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, können Wechselwirkungen auftreten. Vorsicht ist geboten bei der Einnahme von Imatinib mit Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, bestimmten Makroliden (siehe Abschnitt 4.5), Substraten von CYP3A4 mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Pimozid, Tacrolimus, Sirolimus, Ergotamin, Diergotamin, Fentanyl, Alfentanil, Terfenadin, Bortezomib, Docetaxel, Chinidin) oder Warfarin und anderen Cumarin-Derivaten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Imatinib und Arzneimitteln, die die Aktivität von CYP-3A4 induzieren (z.B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Johanniskraut), kann die Imatinib-Konzentration signifikant verringert werden.

Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Hypothyreoidismus

Es wurden klinische Fälle von Hypothyreoidismus berichtet bei Patienten nach Thyreoidektomie, die während der Behandlung mit Imatinib eine Levothyroxin-Ersatztherapie erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten sollten die TSH-Werte (Thyreoid-stimulierendes Hormon) engmaschig überwacht werden.

Hepatotoxizität

Imatinib wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und nur 13% werden über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (leicht, mäßig oder schwer) müssen das periphere Blutbild und die Leberenzyme sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2).

Es wurden Fälle von Leberschäden, einschließlich Leberversagen und Lebernekrosen berichtet. Bei der Kombination von Imatinib mit hoch dosierten Chemotherapie-schemata wurde ein Anstieg an schwerwiegenden Leberreaktionen festgestellt. Die Leberfunktion sollte sorgfältig überwacht werden, wenn Imatinib mit Chemotherapie-schemata kombiniert wird, die bekanntermaßen eine Leberfunktionsstörung hervorrufen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Flüssigkeitsretention

Bei etwa 2,5% der Patienten mit neu diagnostizierter CML wurde nach Einnahme von Imatinib über das Auftreten einer

schweren Flüssigkeitsretention (Pleuraerguss, Ödem, Lungenödem, Aszites, oberflächliches Ödem) berichtet. Es wird daher das regelmäßige Wiegen der Patienten dringend empfohlen. Eine unerwartete schnelle Gewichtszunahme muss sorgfältig untersucht und, soweit erforderlich, müssen eine geeignete unterstützende Behandlung und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. In klinischen Studien war die Häufigkeit dieser Ereignisse bei älteren Personen und bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöht. Daher ist bei Patienten mit kardialen Funktionsstörungen Vorsicht angezeigt.

Patienten mit Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder mit Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte sollten sorgfältig überwacht werden. Alle Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herz- oder Niereninsuffizienz hindeuten, sollten untersucht und entsprechend behandelt werden.

Bei Patienten mit hypereosinophilem Syndrom (HES) mit okkulter Infiltration von HES-Zellen innerhalb des Myokards wurden Einzelfälle von kardiogenem Schock/Linksherzinsuffizienz mit einer HES-Zelldegranulation nach dem Beginn der Imatinib-Therapie in Verbindung gebracht. Es wurde berichtet, dass der Zustand durch Gabe systemischer Steroide, kreislaufstützende Maßnahmen und vorübergehendes Absetzen von Imatinib reversibel war. Da gelegentlich kardiale Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Imatinib berichtet wurden, sollte bei HES/CEL-Patienten vor Beginn der Behandlung eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abschätzung erwogen werden.

Myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen mit PDGFR-Genumlagerungen können von hohen Werten eosinophiler Granulozyten begleitet sein. Daher sollten vor der Gabe von Imatinib die Untersuchung durch einen Kardiologen, die Aufnahme eines Echokardiogramms und die Bestimmung von Serum-Troponin bei Patienten mit HES/CEL sowie mit MDS/MPD in Verbindung mit hohen Eosinophilen-Werten erwogen werden. Wenn einer der Befunde anormal ist, sollten eine weitere Untersuchung durch einen Kardiologen sowie zu Beginn

Klassifizierung der Leberfunktionsstörungen:

Leberfunktionsstörung	Leberfunktionstest
Leicht	Gesamtbilirubin = 1,5 ULN ASAT > ULN (kann normal oder < ULN sein, wenn Gesamtbilirubin > ULN ist)
Mäßig	Gesamtbilirubin > 1,5–3,0 ULN ASAT: beliebig
Schwer	Gesamtbilirubin > 3–10 ULN ASAT: beliebig

ULN: Oberer Normwert für das Labor (*Upper Limit of Normal*)
ASAT: Aspartataminotransferase

der Therapie prophylaktisch die gleichzeitige Gabe von systemischen Steroiden (1–2 mg/kg) über ein bis zwei Wochen gemeinsam mit Imatinib erwogen werden.

Gastrointestinale Blutungen

Aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung wurde über gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE), eine seltene Ursache für gastrointestinale Blutungen, bei Patienten mit CML, ALL und anderen Erkrankungen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Falls notwendig, kann ein Abbruch der Behandlung mit Imatinib in Betracht gezogen werden.

Tumor-Lyse-Syndrom

Wegen des möglichen Auftretens eines Tumor-Lyse-Syndroms (TLS) wird vor dem Therapiebeginn mit Imatinib die Korrektur einer klinisch relevanten Dehydratation und die Behandlung hoher Harnsäurespiegel empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Imatinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von Hepatitis B zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Imatinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Phototoxizität

Die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht sollte vermieden oder auf ein Minimum reduziert werden, da das Risiko einer Phototoxizität im Zusammenhang mit der Imatinib-Behandlung besteht. Patienten sollten angewiesen werden, Maßnahmen zu ergreifen, wie das Tragen von Sonnenlicht schützender Kleidung und die Verwendung eines Sonnenschutzmittels mit hohem Lichtschutzfaktor (LSF).

Thrombotische Mikroangiopathie

BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) wurden mit der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) in Zusammenhang gebracht, unter anderem in Einzelfallberichten zu Imatinib (siehe Abschnitt 4.8). Treten bei einem Patienten, der Imatinib einnimmt, Labor- oder klinische Befunde auf, die mit TMA zusammenhängen, sollte die Behandlung abgebrochen und eine gründliche Untersuchung auf TMA, einschließlich der Bestimmung der ADAMTS13-Aktivität und von Anti-ADAMTS13-Antikörpern, durchgeführt werden. Wenn Anti-ADAMTS13-Antikörper in Verbindung mit einer geringen ADAMTS13-Aktivität erhöht sind, sollte die

Behandlung mit Imatinib nicht wieder aufgenommen werden.

Laboruntersuchungen

Ein vollständiges Blutbild muss während der Therapie mit Imatinib regelmäßig durchgeführt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einer CML mit Imatinib können eine Neutropenie oder eine Thrombozytopenie auftreten. Das Auftreten dieser Zytopenien im Blut ist jedoch wahrscheinlich vom Stadium der behandelten Erkrankung abhängig und trat häufiger bei Patienten in der akzelerierten Phase der CML oder der Blastenkrise auf als bei Patienten in der chronischen Phase der CML. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, kann die Behandlung mit Imatinib unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.

Bei Patienten, die Imatinib erhalten, muss die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase) in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion scheint die Plasmaexposition von Imatinib höher zu sein als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, möglicherweise aufgrund eines erhöhten Plasmaspiegels von alphasauem Glycoprotein (AGP), einem Imatinib-bindenden Protein, bei diesen Patienten. Patienten mit Niereninsuffizienz sollten die minimale Anfangsdosis erhalten. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die Dosis kann bei Unverträglichkeit reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eine Langzeitbehandlung mit Imatinib kann mit einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion einhergehen. Die Nierenfunktion sollte daher vor Beginn der Imatinib-Therapie bestimmt und während der Therapie engmaschig überwacht werden, wobei besonders auf Patienten geachtet werden muss, die Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz aufweisen. Wird eine Niereninsuffizienz festgestellt, sollten entsprechend der standardisierten Leitlinien geeignete Maßnahmen ergriffen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt Fallberichte über Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät unter Imatinib. In einer Beobachtungsstudie bei Kindern und Jugendlichen mit CML wurde ein statistisch signifikanter Rückgang (jedoch mit unklarer klinischer Relevanz) der SDS-Werte (standard deviation scores) der medianen Körpergröße nach 12 und 24 Behandlungsmonaten für zwei kleine Untergruppen unabhängig vom Pubertätsstatus und Geschlecht berichtet. Eine enge Überwachung des Wachstums bei Kindern während der Imatinib-Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib erhöhen können:

Substanzen, welche die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 hemmen (z.B. Proteaseinhibitoren wie Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Nelfinavir, Boceprevir; Azol-Antimykotika

einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin), können den Metabolismus von Imatinib vermindern und die Konzentrationen von Imatinib erhöhen. Bei gleichzeitiger Einmalgabe von Ketoconazol (ein CYP3A4-Inhibitor) zeigte sich bei Probanden eine signifikante Erhöhung der Imatinib-Konzentration (Zunahme der mittleren C_{max} und AUC [Area Under the Curve = Fläche unter der Kurve] von Imatinib um 26% bzw. 40%). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib mit Inhibitoren der CYP3A4-Familie.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib vermindern können:

Substanzen, welche die Cytochrom-CYP3A4-Aktivität induzieren (z.B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon oder Johanniskraut), können die Imatinib-Konzentration signifikant vermindern. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Die Vorbehandlung mit Mehrfachdosen von 600 mg Rifampicin, gefolgt von einer Einzeldosis von 400 mg Imatinib, führte zu einer Abnahme von C_{max} und AUC_(0-∞) um mindestens 54% und 74% der entsprechenden Werte ohne Rifampicin-Behandlung. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Patienten mit malignen Gliomen beobachtet, die während der Imatinib-Behandlung enzyminduzierende antiepileptische Substanzen (EIAEDs) wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin angewendet haben. Die AUC von Imatinib im Plasma nahm im Vergleich mit Patienten, die nicht mit EIAEDs behandelt wurden, um 73% ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib verändert werden können

Imatinib erhöht die mittlere C_{max} und AUC von Simvastatin (CYP3A4-Substrat) 2- bzw. 3,5-fach, ein Hinweis auf die Inhibition von CYP3A4 durch Imatinib. Die Anwendung von Imatinib mit CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Pimozid, Tacrolimus, Sirolimus, Ergotamin, Diergotamin, Fentanyl, Alfentanil, Terfenadin, Bortezomib, Docetaxel und Chinidin) muss daher mit Vorsicht erfolgen. Imatinib kann die Plasmakonzentration von anderen Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen (z.B. Triazol-Benzodiazepine, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridintyp, bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie die Statine etc.).

Aufgrund des bekannten erhöhten Risikos für Blutungen in Verbindung mit der Anwendung von Imatinib (z.B. Hämorrhagie) sollten Patienten, die eine Antikoagulation benötigen, niedermolekulares oder Standardheparin anstelle von Cumarin-Derivaten wie Warfarin erhalten.

In vitro inhibiert Imatinib die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 bei den gleichen Konzentrationen, die auch die CYP3A4-Aktivität hemmen. Imatinib in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg hatte

einen inhibitorischen Effekt auf die CYP-2D6-vermittelte Metabolisierung von Metoprolol, wobei C_{max} und AUC von Metoprolol um etwa 23% (90% Konfidenzintervall [1,16–1,30]) angehoben wurden. Dosisanpassungen scheinen nicht erforderlich zu sein, wenn Imatinib gleichzeitig mit CYP-2D6-Substraten verabreicht wird. Bei CYP-2D6-Substraten mit engem therapeutischem Fenster wie Metoprolol ist jedoch Vorsicht geboten. Bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt werden, sollte eine klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

In vitro inhibiert Imatinib die O-Glukuronidierung von Paracetamol mit einem K_i -Wert von 58,5 Mikromol/l. *In vivo* wurde diese Hemmung nach der Anwendung von 400 mg Imatinib und 1000 mg Paracetamol nicht beobachtet. Höhere Dosen von Imatinib und Paracetamol wurden nicht untersucht.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn Imatinib und Paracetamol gleichzeitig in hohen Dosen gegeben werden.

Bei Patienten, die nach Thyreoidektomie Levothyroxin erhalten, kann die Plasmakonzentration von Levothyroxin bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib herabgesetzt sein (siehe Abschnitt 4.4). Daher ist Vorsicht geboten. Der Mechanismus dieser beobachteten Wechselwirkung ist jedoch gegenwärtig nicht bekannt.

Bei Patienten mit Ph⁺ ALL liegen klinische Erfahrungen mit der gleichzeitigen Gabe von Imatinib und Chemotherapeutika vor (siehe Abschnitt 5.1), jedoch sind Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Imatinib und Chemotherapie-Schemata nicht gut beschrieben. Unerwünschte Wirkungen von Imatinib, d.h. Hepatotoxizität, Myelosuppression oder andere Nebenwirkungen, können verstärkt werden. Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von L-Asparaginase mit einer erhöhten Lebertoxizität verbunden sein kann (siehe Abschnitt 4.8). Daher erfordert die Anwendung von Imatinib in Kombinationen besondere Vorsicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, während der Behandlung und für mindestens 15 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Verwendung von Imatinib bei Schwangeren vor. Wie Berichte nach Markteinführung zeigten, kann Imatinib Fehlgeburten oder Geburtsfehler verursachen, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Tierexperimentelle Studien haben jedoch eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3) und das potenzielle Risiko für den Fetus ist nicht bekannt. Imatinib darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn es während einer Schwangerschaft angewendet wird, muss

die Patientin über ein mögliches Risiko für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Es liegen begrenzte Informationen zum Übergang von Imatinib in die Muttermilch vor. Studien mit zwei stillenden Frauen haben gezeigt, dass sowohl Imatinib als auch sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen können. Der Milch-Plasma-Quotient für Imatinib wurde bei einer einzelnen Patientin mit 0,5 und für den Metaboliten mit 0,9 bestimmt, was auf eine größere Verteilung des Metaboliten in die Muttermilch schließen lässt. Bezüglich der Gesamtkonzentration von Imatinib und dem Metaboliten sowie der maximalen täglichen Milchaufnahme von Kindern kann von einer geringen Gesamtexposition ausgegangen werden (~10% einer therapeutischen Dosis). Da allerdings die Wirkungen einer niedrig dosierten Exposition eines Kindes mit Imatinib nicht bekannt sind, dürfen Frauen während der Behandlung und für mindestens 15 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib nicht stillen.

Fertilität

In nicht-klinischen Studien war die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit Patienten, die Imatinib erhalten, und die den Effekt auf die Fertilität und die Gametogenese untersuchen, wurden nicht durchgeführt. Patienten, die während der Behandlung mit Imatinib um ihre Fertilität besorgt sind, sollten dies mit ihrem Arzt besprechen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten müssen darüber informiert werden, dass bei ihnen unerwünschte Wirkungen wie Schwindel, verschwommenes Sehen oder Schläfrigkeit während der Behandlung mit Imatinib auftreten können. Daher sollte das Autofahren oder das Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

Patienten im fortgeschrittenen Stadium maligner Erkrankungen können zahlreiche und teilweise überlappende medizinische Befunde aufweisen, die eine Kausalitätsbewertung unerwünschter Ereignisse wegen der Symptomvielfalt der Grunderkrankung, deren Progression und der gleichzeitigen Gabe zahlreicher anderer Arzneimittel erschweren.

In den klinischen Studien bei CML wurde ein Behandlungsabbruch aufgrund arzneimittelbedingter Nebenwirkungen bei 2,4% der neu diagnostizierten Patienten, bei 4% der Patienten in der späten chronischen Phase nach Versagen von Interferon, bei 4% der Patienten in der akzelerierten Phase nach Versagen von Interferon und bei 5% der Patienten in der Blastenkrise nach Versagen von Interferon beobachtet.

Die Nebenwirkungen waren bei allen Indikationen vergleichbar. GI-Blutungen können schwerwiegend sein und manchmal tödlich verlaufen. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (≥10%) bei CML waren leichte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen,

Ermüdung, Myalgie, Muskelkrämpfe und Hautrötung.

Oberflächenödeme wurden in allen Studien gefunden und wurden vorwiegend als periorbitale Ödeme oder Ödeme der unteren Gliedmaßen beschrieben. Diese Ödeme waren jedoch selten schwer und können mit Diuretika, anderen supportiven Maßnahmen oder durch Reduktion der Imatinib-Dosis beherrscht werden.

Im Rahmen der Kombinationstherapie von Imatinib mit Hochdosis-Chemotherapie wurde bei Ph⁺ ALL-Patienten eine vorübergehende Lebertoxizität in Form erhöhter Transaminasenwerte und einer Bilirubinämie beobachtet. In Anbetracht der begrenzten Sicherheitsdaten sind die bisher berichteten Nebenwirkungen bei Kindern konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen mit Ph⁺ ALL. In der Sicherheitsdatenbank sind die Informationen für Kinder mit Ph⁺ ALL sehr begrenzt und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gefunden.

Verschiedene andere Nebenwirkungen wie Pleuraerguss, Aszites, Lungenödem und schnelle Gewichtszunahme mit oder ohne Oberflächenödeme können unter dem Begriff „Flüssigkeitsretention“ zusammengefasst werden. Diese Nebenwirkungen können im Allgemeinen durch ein zeitlich befristetes Absetzen von Imatinib und durch Diuretika und andere geeignete supportive Maßnahmen beherrscht werden. Einige dieser Befunde können jedoch schwer oder lebensbedrohend sein, und mehrere Patienten in der Blastenkrise verstarben nach einer komplizierten Krankengeschichte mit Pleuraerguss, Stauungsherzinsuffizienz und Nierenversagen. Es gab keine speziellen sicherheitsrelevanten Befunde in den klinischen Studien bei Kindern.

Nebenwirkungen

Diejenigen Nebenwirkungen, die häufiger als nur in Einzelfällen auftraten, werden im Folgenden gegliedert nach Organsystemen und nach Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit angegeben, die häufigsten zuerst.

Die Nebenwirkungen und ihre Häufigkeitsangaben sind in Tabelle 1 auf Seite 6 dargestellt.

Veränderungen der Laborwerte

Blutbild

Bei CML traten Zytopenien und dabei besonders Neutrozytopenien und Thrombozytopenien in allen Studien auf, mit Hinweis auf eine höhere Häufigkeit bei hohen Dosen von ≥750 mg (Phase-I-Studie). Das Vorkommen von Zytopenien war jedoch ebenfalls deutlich vom Stadium der Erkrankung abhängig, wobei die Häufigkeit von Grad-3- oder -4-Neutrozytopenien (ANC <1,0 × 10⁹/l) und Thrombozytopenien (Thrombozyten <50 × 10⁹/l) in der Blasten-

Tabelle 1: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Herpes zoster, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pneumonie ¹ , Sinusitis, Zellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Sepsis
Selten:	Pilzinfektionen
Nicht bekannt:	Hepatitis-B-Reaktivierung*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Tumor-Lyse-Syndrom
Nicht bekannt:	Tumorblutungen/Tumornekrose*
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Anaphylaktischer Schock*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie
Häufig:	Panzytopenie, fiebrige Neutrozytopenie
Gelegentlich:	Thrombozytämie, Lymphopenie, Knochenmarkdepression, Eosinophilie, Lymphadenopathie
Selten:	Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Hypokaliämie, verstärkter Appetit, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Dehydration, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Depression, verminderte Libido, Angstzustände
Selten:	Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Hypästhesie
Gelegentlich:	Migräne, Schläfrigkeit, Synkope, periphere Neuropathie, Gedächtnisschwäche, Ischiasbeschwerden, „Restless-Legs-Syndrom“, Tremor, Hirnblutung
Selten:	Erhöhter intrakranieller Druck, Konvulsionen, Sehnervenentzündung
Nicht bekannt:	Hirnödem*
Augenerkrankungen	
Häufig:	Augenlidödem, vermehrter Tränenfluss, Bindehautblutung, Konjunktivitis, trockene Augen, verschwommenes Sehen
Gelegentlich:	Augenreizung, Augenschmerzen, Augenhöhlenödem, Sklerablutungen, Retinablutungen, Blepharitis, Makulaödem
Selten:	Katarakt, Glaukom, Papillenödem
Nicht bekannt:	Glaskörperhämorrhagie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Schwindel, Tinnitus, Hörverlust
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz ² , Lungenödem
Selten:	Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss
Nicht bekannt:	Perikarditis*, Herztamponade*
Gefäßerkrankungen³	
Häufig:	Plötzliche Hautrötung („Flushes“), Hämorrhagie
Gelegentlich:	Hypertonie, Hämatom, subdurales Hämatom, peripheres Kältegefühl, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Nicht bekannt:	Thrombose/Embolie*

Fortsetzung auf Seite 7

krise und der akzelerierten Phase 4- bis 6-mal höher (59–64% und 44–63% für Neutrozytopenie bzw. Thrombozytopenie) war als bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase (16,7% Neutrozytopenie und 8,9% Thrombozytopenie). Bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase der CML wurden eine Grad-4-Neutrozytopenie (ANC <0,5 × 10⁹/l) und Thrombozytopenie (Thrombozyten <10 × 10⁹/l) bei 3,6% bzw. <1% der Patienten beobachtet. Die mittlere Dauer der Neutrozytopenie und Thrombozytopenie betrug 2–3 bzw. 3–4 Wochen und konnte im Allgemeinen durch eine Dosisreduktion oder mit einer Behandlungspause von Imatinib beherrscht werden. In seltenen Fällen war jedoch ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Bei Kindern mit CML waren die am häufigsten beobachteten Toxizitäten Grad-3- oder Grad-4-Zytopenien einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Im Allgemeinen treten diese Nebenwirkungen innerhalb der ersten paar Monate der Therapie auf.

Biochemie

Bei CML-Patienten traten deutliche Erhöhungen der Transaminasen (<5%) und des Bilirubins auf (<1%). Diese waren in der Regel durch eine Dosisreduktion oder Behandlungspause beherrschbar (die mediane Dauer dieser Episoden betrug etwa eine Woche). Bei weniger als 1% der CML-Patienten musste die Behandlung wegen Veränderungen der Leberwerte dauerhaft abgebrochen werden.

Es wurden Fälle von zytolytischer und cholestatischer Hepatitis und Lebersversagen berichtet; einige dieser Fälle endeten tödlich, einschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Paracetamol eingenommen hatte.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hepatitis-B-Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Lebersversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit höheren Dosen als der empfohlenen therapeutischen Dosis ist begrenzt. Einzelne Fälle einer Imatinib-Überdosierung wurden im Rahmen der Spontan-

Fortsetzung Tabelle 1

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Epistaxis, Husten
Gelegentlich:	Pleuraerguss ⁴ , Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Pharyngitis
Selten:	Rippenfellschmerzen, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Lungenblutung
Nicht bekannt:	Akute respiratorische Insuffizienz ⁷ *, interstitielle Lungenerkrankung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen
Häufig:	Flatulenz, geblähter Bauch, Magen- und Speiseröhrenreflux, Verstopfung, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich:	Stomatitis, Mundulzera, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Aufstoßen, Meläna, Ösophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Lippenentzündung, Dysphagie, Pankreatitis
Selten:	Kolitis, Ileus, Darmentzündung
Nicht bekannt:	Ileus/Darmobstruktion*, gastrointestinale Perforation*, Divertikulitis*, gastralantrale vaskuläre Ektasie (GAVE)*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Leberenzyme
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie, Hepatitis, Gelbsucht
Selten:	Leberversagen ⁵ , Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Periorbitale Ödeme, Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Gesichtssödem, trockene Haut, Erythem, Alopezie, nächtliches Schwitzen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen
Gelegentlich:	Pustulöser Hautausschlag, Kontusion, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, Hautblutungen, verstärkte Tendenz zu blauen Flecken, Hypotrichose, Hypopigmentierung der Haut, exfoliative Dermatitis, Brüchigwerden der Nägel, Follikulitis, Petechien, Psoriasis, Purpura, Hyperpigmentierung der Haut, bullöser Hautausschlag
Selten:	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Verfärbung der Nägel, angioneurotisches Ödem, bläschenförmiges Exanthem, Erythema multiforme, leukozytoklastische Vaskulitis, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)
Nicht bekannt:	Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodyssäthese)*, lichenoid Keratose*, Lichen planus*, toxische epidermale Nekrolyse*, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, Pseudoporphyrie*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig:	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen einschließlich Myalgie ⁶ , Arthralgie, Knochenschmerzen
Häufig:	Anschwellen der Gelenke
Gelegentlich:	Gelenk- und Muskelsteifigkeit
Selten:	Muskelschwäche, Arthritis, Rhabdomyolyse/Myopathie
Nicht bekannt:	Avaskuläre Nekrose/Nekrose des Hüftkopfs*, Wachstumsverzögerung bei Kindern*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Nierenschmerzen, Hämaturie, akutes Nierenversagen, erhöhte Miktionsfrequenz
Nicht bekannt:	Chronisches Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation, Störungen der Sexualfunktion, Schmerzen der Brustwarzen, Brustvergrößerung, Scrotumödem
Selten:	Hämorrhagisches Corpus luteum/hämorrhagische Ovarialzyste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Flüssigkeitsretention und Ödeme, Müdigkeit
Häufig:	Schwäche, Fieberzustand, generalisierte Ödeme des Unterhautgewebes (Anasarka), Kältegefühl, Schüttelfrost
Gelegentlich:	Brustschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl

erfassung und in der Literatur berichtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Im Allgemeinen wurde der Ausgang dieser Fälle als „verbessert“ oder „wiederhergestellt“ berichtet. Folgende Ereignisse wurden für unterschiedliche Dosisbereiche berichtet:

Erwachsene

1200 bis 1600 mg (unterschiedliche Dauer zwischen 1 und 10 Tagen): Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Schwellung, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, verminderter Appetit.

1800 bis 3200 mg (bis maximal 3200 mg täglich über 6 Tage): Schwäche, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinase, erhöhtes Bilirubin, gastrointestinale Schmerzen.

6400 mg (Einzeldosis): In der Literatur wurde ein Fall eines Patienten berichtet, der Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fieber, Gesichtsschwellung, eine verminderte Zahl der Neutrophilen und erhöhte Transaminasen entwickelte.

8 bis 10 g (Einzeldosis): Erbrechen und abdominelle Schmerzen wurden berichtet.

Kinder und Jugendliche

Ein 3 Jahre alter Junge, der eine Einzeldosis von 400 mg erhalten hatte, entwickelte Erbrechen, Diarrhö und Appetitlosigkeit, und ein weiterer 3 Jahre alter Junge, der eine Dosis von 980 mg erhalten hatte, entwickelte eine Abnahme der Leukozytenzahl und eine Diarrhö.

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient überwacht und eine geeignete supportive Behandlung durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinase-Inhibitor
ATC-Code: L01XE01

Wirkmechanismus

Imatinib ist ein niedermolekularer Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor, der wirkungsvoll die Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase (TK) sowie mehrere Rezeptor-TKs hemmt: Kit, der Rezeptor für den Stammzellfaktor (SCF), der durch das c-Kit-Proto-Onkogen kodiert wird, die Discoidin-Domain-Rezeptoren (DDR1 und DDR2), den Kolonie-stimulierenden Faktor-Rezeptor (CSF-1R) und den Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha und beta (PDGFR-alpha und PDGFR-beta). Imatinib kann auch zelluläre Vorgänge inhibieren, die durch die Aktivierung dieser Rezeptorkinasen vermittelt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Imatinib ist ein Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor, der die Tyrosinkinase-Aktivität von Bcr-Abl auf der zellulären Ebene *in vitro* und *in vivo* sehr stark hemmt. In Bcr-Abl-positiven Zelllinien und frischen Leukämiezellen von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML oder akuter lymphatischer Leukämie (ALL) inhibiert der Wirkstoff selektiv die Proliferation und induziert die Apoptose.

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Untersuchungen	
Sehr häufig:	Gewichtszunahme
Häufig:	Gewichtsverlust
Gelegentlich:	Erhöhte Werte für Kreatinin, Kreatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase und alkalische Phosphatase im Blut
Selten:	Erhöhte Amylase-Werte im Blut

* Diese Nebenwirkungen beruhen hauptsächlich auf den Erfahrungen mit Imatinib nach Markteinführung. Dies schließt Fälle aus der Spontanerfassung ebenso ein wie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus laufenden klinischen Studien, den „expanded access programmes“, klinisch-pharmakologischen Studien und explorativen Studien zu nicht zugelassenen Indikationen. Da diese Nebenwirkungen von einer Population unbekannter Größe berichtet wurden, ist es nicht immer möglich, zuverlässig ihre Häufigkeit oder den ursächlichen Zusammenhang mit der Imatinib-Exposition zu bestimmen.

- 1 Pneumonien wurden am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener CML berichtet.
- 2 Auf der Grundlage von Patientenjahren wurden kardiale Ereignisse einschließlich der Stauungsherzinsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener CML häufiger beobachtet als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase.
- 3 Blutungen (Hämatome und Hämorrhagien) kamen am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) vor.
- 4 Pleuraergüsse wurden häufiger bei Patienten mit fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase berichtet.
- 5 Es wurden einige tödliche Fälle von Leberversagen und Lebernekrose berichtet.
- 6 Nach Markteinführung wurden Muskel- und Skelettschmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib beobachtet.
- 7 Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurden tödliche Fälle berichtet.

In vivo zeigt der Wirkstoff als Monotherapie in tierischen Modellsystemen unter Verwendung von Bcr-Abl-positiven Tumorzellen eine Anti-Tumoraktivität.

Imatinib hemmt auch die Tyrosinkinase-Aktivität des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor, PDGF) und des Rezeptors für Stammzellfaktor (stem cell factor, SCF), c-Kit, und inhibiert PDGF- und SCF-vermittelte zelluläre Reaktionen. Die konstitutive Aktivierung des PDGF-Rezeptors oder der Abl-Protein-Tyrosinkinasen als Folge der Fusion mit verschiedenen Partnerproteinen oder die konstitutive Produktion von PDGF wurden mit der Pathogenese von MDS/MPD, HES/CEL und DFSP in Verbindung gebracht. Imatinib verhindert die durch Dysregulation des PDGF-Rezeptors und durch die Abl-Kinase-Aktivität gesteuerte Signalübertragung und Proliferation von Zellen.

Klinische Studien bei CML

Die Wirksamkeit von Imatinib basiert auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und dem progressionsfreien Überleben. Außer bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil wie eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik oder ein verlängertes Überleben belegen.

Drei große internationale, offene und nicht kontrollierte klinische Phase-II-Studien wurden bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) CML im fortgeschrittenen Stadium, d.h. in der Blastenkrise und in der akzelerierten Phase, sowie bei Patienten mit anderen Ph⁺-Leukämien oder bei Patienten mit einer CML in der chronischen Phase durchgeführt, bei denen eine vorangegangene Interferon-alpha(IFN)-Therapie versagte. Eine große offene, multizentrische, internationale, randomisierte Phase-III-Stu-

die wurde bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML durchgeführt. Darüber hinaus wurden Kinder in zwei Phase-I-Studien und einer Phase II-Studie behandelt.

In allen klinischen Studie waren 38–40% der Patienten ≥60 Jahre und 10–12% der Patienten ≥70 Jahre alt.

Chronische Phase, neu diagnostiziert:

Diese Phase-III-Studie an Erwachsenen verglich die Behandlung von Imatinib allein mit der Kombination aus Interferon-alpha (IFN) plus Cytarabin (Ara-C). Patienten, die keine Remission (keine komplette hämatologische Remission [CHR] nach 6 Monaten, erhöhte Leukozytenzahl [WBC], keine gute zytogenetische Remission [MCyR] nach 24 Monaten), Verlust der Remission (Verlust CHR oder MCyR) oder schwere Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung zeigten, konnten in den alternativen Behandlungsarm wechseln. Im Imatinib-Arm wurden die Patienten mit 400 mg täglich behandelt. Im IFN-Arm wurden die Patienten mit einer Zieldosisierung von 5 Mio IU /m²/Tag subkutan verabreichtem IFN in Kombination mit subkutan verabreichtem Ara-C in einer Dosierung von 20 mg/m²/Tag über 10 Tage/Monat behandelt.

Insgesamt wurden 1.106 Patienten randomisiert, 553 in jeden Arm. Die beiden Arme waren hinsichtlich der Ausgangsprofile der Patienten gut ausbalanciert. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (18–70 Jahre), wobei 21,9% ≥60 Jahre waren. 59% waren männlich und 41% weiblich; 89,9% waren Kaukasier und 4,7% Farbige. Sieben Jahre nach Einschluss des letzten Patienten betrug die mediane Dauer bei der First-Line-Therapie 82 Monate im Imatinib-Arm bzw. 8 Monate im IFN-Arm. Die mediane Dauer bei der Second-Line-Therapie mit Imatinib betrug 64 Monate. Bei Patienten unter First-line-Therapie mit Imatinib lag die durchschnitt-

lich verabreichte Tagesdosis insgesamt bei 406 ± 76 mg. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Progression wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise, Tod, Verlust CHR oder MCyR oder, bei Patienten, die keine CHR erreichten, ein Anstieg der Leukozytenzahl trotz geeigneter therapeutischer Maßnahmen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind gute zytogenetische Remission, hämatologische Remission, molekulare Remission (Ermittlung der minimalen residualen Erkrankung), Zeit bis zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Überlebenszeit. Die Ansprechraten sind in Tabelle 2 auf Seite 9 dargestellt.

Die Raten für die komplette hämatologische Remission, gute zytogenetische Remission und komplette zytogenetische Remission unter First-Line-Therapie wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Dazu wurde ein Nichtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Die geschätzten kumulativen Ansprechraten für die First-Line-Therapie mit Imatinib unter Verwendung dieser Methode verbesserten sich im Zeitraum zwischen 12 Monaten und 84 Monaten der Therapie folgendermaßen: CHR von 96,4% auf 98,4% und CCyR von 69,5% auf 87,2%.

Nach 7 Jahren Follow-up sind im Imatinib-Arm 93 (16,8%) Progressionsereignisse aufgetreten: 37 (6,7%) betrafen die Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise, 31 (5,6%) den Verlust der MCyR, 15 (2,7%) den Verlust der CHR oder einen Anstieg der Leukozytenzahl und 10 (1,8%) CML-unabhängige Todesfälle. Dagegen gab es im IFN + Ara-C-Arm 165 (29,8%) Ereignisse, von denen 130 unter First-Line-Therapie mit IFN + Ara-C aufgetreten sind.

Der geschätzte Anteil von Patienten ohne Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nach 84 Monaten war signifikant höher im Imatinib-Arm im Vergleich zum IFN-Arm (92,5% versus 85,1%, p < 0,001). Die jährliche Progressionsrate in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nahm im Therapieverlauf ab und betrug im vierten und fünften Jahr weniger als jährlich 1%. Der geschätzte Anteil von progressionsfrei Überlebenden nach 84 Monaten betrug 81,2% im Imatinib-Arm und 60,6% im Kontrollarm (p < 0,001). Die jährlichen Progressionsraten für jede Art der Progression nahmen ebenso bei Imatinib im zeitlichen Verlauf ab.

Insgesamt starben 71 (12,8%) Patienten im Imatinib-Arm und 85 (15,4%) Patienten im IFN + Ara-C-Arm. Nach 84 Monaten betrug das geschätzte Gesamtüberleben 86,4% (83, 90) im randomisierten Imatinib-Arm versus 83,3% (80, 87) im IFN + Ara-C-Arm (p = 0,073, log-rank-Test). Dieser Time-to-event-Endpunkt wird durch die hohe Rate an Therapiewechseln von IFN + Ara-C zu Imatinib stark beeinflusst. Der Einfluss der Imatinib-Behandlung auf das Überleben bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde weiterhin in einem retrospektiven Vergleich der oben berichteten Imatinib-Daten mit den Primärdaten aus einer anderen Phase-III-Studie untersucht, in der

Tabelle 2: Ansprechraten in der Studie mit neu diagnostizierter CML (84-Monatsdaten)

(Höchste Ansprechraten)	Imatinib n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Hämatologische Remission		
CHR n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95%-KI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Zytogenetische Remission		
Gute CyR n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95%-KI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Komplette CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Partielle CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulare Remission**		
Gute Remission nach 12 Monaten (%)	153/305 = 50,2%	8/83 = 9,6%
Gute Remission nach 24 Monaten (%)	73/104 = 70,2%	3/12 = 25,0%
Gute Remission nach 84 Monaten (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75,0%

* p < 0,001, Fishers exakter Test

** Prozentangaben zur molekularen Remission basieren auf den verfügbaren Proben

Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥ 4 Wochen): Leukozyten < 10 × 10⁹/l, Thrombozyten < 450 × 10⁹/l, Myelozyten + Metamyelozyten < 5% im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile < 20%, keine extramedulläre Beteiligung

Kriterien für zytogenetische Remission: Komplet: 0% Ph⁺-Metaphasen, partiell: 1–35%, geringer (36–65%) oder minimal (66–95%). Eine gute Remission (0–35%) beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission.

Kriterien für gute molekulare Remission: Reduktion der Bcr-Abl-Transkripte im peripheren Blut ≥ 3 log-Stufen (gemessen mit real-time quantitativer reverser Transkriptase-PCR) nach 12 Monaten Therapie im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert.

IFN + Ara-C (n = 325) in einem identischen Therapieregime eingesetzt wurde. In dieser retrospektiven Analyse wurde die Überlegenheit von Imatinib gegenüber IFN + Ara-C in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt (p < 0,001); innerhalb von 42 Monaten sind 47 (8,5%) Imatinib-Patienten und 63 (19,4%) IFN + Ara-C-Patienten gestorben.

Das Ausmaß der zytogenetischen Remission und des molekularen Ansprechens hat einen deutlichen Einfluss auf die Langzeitergebnisse bei Imatinib-Patienten. Geschätzte 96% (93%) der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine CCyR (PCyR) erreicht hatten, zeigten nach 84 Monaten keine Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise. Dagegen waren nur 81% der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine MCyR zeigten, nach 84 Monaten ohne Progression in die fortgeschrittene CML (p < 0,001 insgesamt, p = 0,25 zwischen CCyR und PCyR). Für Patienten mit einer Reduktion der Bcr-Abl-Transkripte von mindestens 3 Logarithmen nach 12 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei in die akzelerierte Phase/Blastenkrise zu bleiben, 99% nach 84 Monaten. Ähnliche Ergebnisse wurden auf der Basis einer Analyse zum Zeitpunkt nach 18 Monaten gefunden.

In dieser Studie waren Dosissteigerungen von 400 mg auf 600 mg täglich und dann von 600 mg auf 800 mg täglich erlaubt. Nach einem Follow-up von 42 Monaten trat bei 11 Patienten ein innerhalb von 4 Wochen bestätigter Verlust der zytogenetischen Remission auf. Von diesen 11 Patienten wurde bei 4 Patienten die Dosis auf 800 mg täglich gesteigert. Bei 2 von diesen trat erneut eine zytogenetische Remission auf (bei einem partiell und bei einem komplett, wobei letzterer auch eine molekulare Remission er-

reichte), während von den 7 Patienten ohne Dosiserhöhung nur bei einem erneut eine komplette zytogenetische Remission auftrat. Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen war bei den 40 Patienten, bei denen die Dosis auf 800 mg täglich erhöht wurde, größer im Vergleich zur Patientenpopulation vor der Dosiserhöhung (n = 551). Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählten gastrointestinale Blutungen, Konjunktivitis und Transaminasen- oder Bilirubinerrhöhungen. Andere Nebenwirkungen wurden mit geringerer oder gleicher Häufigkeit berichtet.

Chronische Phase, nach Interferon-Ver-sagen: 532 erwachsene Patienten wurden mit einer Startdosis von 400 mg behandelt. Die Patienten verteilten sich auf nachfolgend genannte drei Hauptgruppen: Keine Verbesserung des hämatologischen Befundes (29%), keine Verbesserung des zytogenetischen Befundes (35%) oder Intoleranz gegenüber Interferon (36%). Die Patienten waren vorher im Median über 14 Monate mit einer IFN-Therapie von ≥ 25 × 10⁶ IU/Woche behandelt worden und befanden sich alle mit einem medianen Zeitabstand von 32 Monaten nach Diagnosestellung in der späten chronischen Phase. Der primäre Wirksamkeitsparameter der Studie war das Ausmaß der guten zytogenetischen Remission („major cytogenetic response“, komplette plus partielle Remission, 0 bis 35% Ph⁺-Metaphasen im Knochenmark).

In dieser Studie wiesen 65% der Patienten eine gute zytogenetische Remission auf, die bei 53% (bestätigt 43%) der Patienten komplett war (vgl. Tabelle 3 auf Seite 10). Eine komplette hämatologische Remission wurde bei 95% der Patienten erreicht.

Akzelerierte Phase: 235 erwachsene Patienten in der akzelerierten Phase wurden

in die Studie eingeschlossen. Die ersten 77 Patienten begannen die Behandlung mit 400 mg. Das Prüfprotokoll wurde anschließend ergänzt, um höhere Dosen zu ermöglichen, und die verbleibenden 158 Patienten begannen die Behandlung mit 600 mg.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Ausmaß der hämatologischen Remission: Komplette hämatologische Remission, keine Leukämie mehr nachweisbar (Verschwinden der Blasten aus Knochenmark und Blut, jedoch keine komplette hämatologische Rekonstitution) oder Wiedereintritt in die chronische Phase der CML. Bei 71,5% der Patienten konnte eine hämatologische Remission nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 3).

Als wichtiges Ergebnis zeigte sich bei 27,7% der Patienten auch eine gute zytogenetische Remission, die bei 20,4% (bestätigt 16%) der Patienten komplett war. Bei den Patienten, die mit 600 mg behandelt wurden, betragen die gegenwärtigen Schätzungen für ein medianes progressionsfreies Überleben und ein Gesamtüberleben 22,9 bzw. 42,5 Monate.

Myeloische Blastenkrise: 260 Patienten in der myeloischen Blastenkrise wurden in die Studie eingeschlossen. 95 (37%) waren mit einer Chemotherapie in der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise vorbehandelt worden („vorbehandelte Patienten“), 165 (63%) der Patienten nicht („nicht vorbehandelte Patienten“). Die ersten 37 Patienten begannen die Behandlung mit 400 mg. Das Prüfprotokoll wurde anschließend ergänzt, um höhere Dosen zu ermöglichen, und die verbleibenden 223 Patienten begannen die Behandlung mit 600 mg.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Ausmaß der hämatologischen Remission: Komplette hämatologische Remission, keine Leukämie mehr nachweisbar oder Wiedereintritt in die chronische Phase der CML. Es wurden die gleichen Kriterien wie in der Studie mit Patienten in der akzelerierten Phase angewendet. Bei dieser Studie zeigten 31% der Patienten eine hämatologische Remission (36% bei den nicht vorbehandelten Patienten und 22% bei den vorbehandelten Patienten). Das Ausmaß der Remission war ebenfalls bei den mit 600 mg behandelten Patienten höher (33%) als bei den mit 400 mg behandelten Patienten (16%, p = 0,0220). Bei den nicht vorbehandelten und bei den vorbehandelten Patienten ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 7,7 bzw. 4,7 Monaten.

Lymphatische Blastenkrise: Eine begrenzte Anzahl von Patienten wurde in Phase-I-Studien aufgenommen (n = 10). Die hämatologische Remissionsrate betrug 70% mit einer 2- bis 3-monatigen Ansprechdauer.

Kinder:

Insgesamt 26 Kinder unter 18 Jahren mit CML in der chronischen Phase (n = 11) oder CML in der Blastenkrise bzw. mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Leukämie (n = 15) wurden in eine Dosis-Eskalationsstudie der Phase I aufgenommen. Es handelte sich um eine Gruppe intensiv vorbehandelter Patienten, von denen 46% zuvor eine Knochenmark-

Tabelle 3: Ansprechraten in den CML-Studien an Erwachsenen

	Studie 0110 37-Monatsdaten Chronische Phase, IFN-Versagen (n = 532)	Studie 0109 40,5-Monatsdaten Akzelerierte Phase (n = 235)	Studie 0102 38-Monatsdaten Myeloische Blastenkrise (n = 260)
	%/ der Patienten (KI _{95%})		
Hämatologische Remission ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Komplette hämatologische Remission (CHR)	95%	42%	8%
Keine Leukämie mehr nachweisbar (NEL)	Nicht zutreffend	12%	5%
Wiedereintritt in die chronische Phase (RTC)	Nicht zutreffend	17%	18%
Gute zytogenetische Remission ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Komplett (Bestätigt ³) [95%-KI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Partiell	12%	7%	8%

- ¹ **Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥4 Wochen):**
 CHR ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$, keine Blasten im Blut, Blasten im Knochenmark $< 5\%$ und keine extramedulläre Erkrankung.
 NEL Gleiche Kriterien wie beim CHR jedoch mit ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/l$.
 RTC $< 15\%$ Blasten im Knochenmark und peripheren Blut, $< 30\%$ Blasten und Promyelozyten im Knochenmark und peripheren Blut, $< 20\%$ Basophile im peripheren Blut, keine andere extramedulläre Erkrankung außer Milz und Leber.
- ² **Kriterien für zytogenetische Remission:**
 Eine gute Remission beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission. Komplett: 0% Ph⁺-Metaphasen, partiell: 1–35%.
- ³ Eine komplette zytogenetische Remission wurde durch eine zweite zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bestätigt, die mindestens einen Monat nach der anfänglichen Knochenmarksuntersuchung durchgeführt wurde.

transplantation und 73% eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen erhalten hatten. Die Patienten wurden mit Imatinib-Dosierungen von 260 mg/m²/Tag (n = 5), 340 mg/m²/Tag (n = 9), 440 mg/m²/Tag (n = 7) und 570 mg/m²/Tag (n = 5) behandelt. Unter den 9 Patienten mit CML in der chronischen Phase und verfügbaren zytogenetischen Daten erreichten 4 (44%) bzw. 3 (33%) eine komplette bzw. partielle zytogenetische Remission, was einer Rate von 77% guter zytogenetischer Remission entspricht.

Insgesamt 51 Kinder mit neu diagnostizierter und unbehandelter CML in der chronischen Phase wurden in eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden bei Abwesenheit einer dosislimitierenden Toxizität ununterbrochen mit 340 mg/m²/Tag Imatinib behandelt. Die Behandlung mit Imatinib induziert bei neu diagnostizierten Kindern mit CML ein rasches Ansprechen mit einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 78% nach 8-wöchiger Therapie. Die hohe komplette hämatologische Ansprechrate geht mit der Entwicklung einer kompletten zytogenetischen Ansprechrate (CCR) in Höhe von 65% einher. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Zusätzlich wurde bei 16% ein partielles zytogenetisches Ansprechen beobachtet, was insgesamt einer guten zytogenetischen Remissionsrate von 81% entspricht. Die Mehrheit der Patienten,

die eine CCR erreichten, entwickelten die CCR innerhalb von 3 bis 10 Monaten mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von 5,6 Monaten, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imatinib-haltige Arzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Philadelphia-Chromosom (bcr-abl-Translokation)-positiver chronischer myeloischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Studien bei Ph⁺ ALL

Neu diagnostizierte Ph⁺ ALL: In einer kontrollierten Studie (ADE10) mit Imatinib vs. Chemotherapie-induzierter Behandlung bei 55 neu diagnostizierten Patienten im Alter von 55 Jahren und älter erzeugte die Imatinib-Monotherapie eine signifikant höhere komplette hämatologische Ansprechrate als die Chemotherapie (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Wenn Imatinib im Rahmen einer Notfalltherapie bei Patienten, die nicht oder nur schlecht auf die Chemotherapie ansprechen, gegeben wurde, resultierte dies bei 9 von 11 Patienten (81,8%) in einem kompletten hämatologischen Ansprechen. Die klinische Wirkung war nach zweiwöchiger Therapie bei den Imatinib-Patienten mit einer stärkeren Reduktion von bcr-abl-Transkripten verbunden als im Chemotherapie-Arm (p = 0,02). Nachdem alle Patienten Imatinib und eine Konsolidierungssche-

motherapie (siehe Tabelle 4 auf Seite 11) nach Induktion erhielten, waren die Werte der bcr-abl-Transkripte nach 8 Wochen in beiden Armen identisch. Wie auf Grund des Studiendesigns erwartet, wurden keine Unterschiede bei der Remissionsdauer, dem krankheitsfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben beobachtet, obwohl Patienten mit komplettem molekularem Ansprechen und bleibender minimaler Resterkrankung ein besseres Ergebnis sowohl im Hinblick auf die Remissionsdauer (p = 0,01) als auch auf das krankheitsfreie Überleben (p = 0,02) zeigten.

Die Ergebnisse, die in einer Population von 211 neu diagnostizierten Ph⁺ ALL-Patienten in vier unkontrollierten klinischen Studien (AAU02, ADE04, AJP01 und AUS01) beobachtet wurden, stimmen mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein. Die Kombination von Imatinib mit chemotherapeutischer Induktion (siehe Tabelle 4) resultierte in einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 93% (147 von 158 auswertbaren Patienten) und in einer guten zytogenetischen Ansprechrate von 90% (19 von 21 auswertbaren Patienten). Die komplette molekulare Ansprechrate betrug 48% (49 von 102 auswertbaren Patienten). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) überschritten konstant 1 Jahr und waren der historischen Kontrolle in zwei Studien (AJP01 und AUS01) überlegen (DFS: p < 0,001; OS: p < 0,0001).

Kinder: In der Studie I2301 wurde eine Gesamtanzahl von 93 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten (im Alter von 1 bis 22 Jahren) mit Ph⁺ ALL in eine offene, multizentrische, sequenzielle, nicht-randomisierte Phase-III-Kohortenstudie eingeschlossen und nach einer Induktionsphase mit Imatinib (340 mg/m²/Tag) in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Imatinib wurde in den Kohorten 1 bis 5 intermittierend mit ansteigender Dauer und zunehmend früherem Behandlungsstart von Kohorte zu Kohorte verabreicht. Kohorte 1 erhielt Imatinib in der niedrigsten und Kohorte 5 in der höchsten Intensität (längste Dauer in Tagen mit kontinuierlicher täglicher Dosierung mit Imatinib während des ersten Chemotherapie-Zyklus). Die kontinuierliche tägliche Gabe von Imatinib bei Patienten aus Kohorte 5 (n = 50) in Kombination mit einer Chemotherapie in der frühen Behandlungsphase verbesserte die Ereignis-freie Überlebenszeit (EFS) über 4 Jahre, verglichen mit historischen Kontrollen (n = 120), die eine Standardchemotherapie ohne Imatinib erhielten (entspricht 69,6% vs. 31,6%). Das geschätzte 4-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten in Kohorte 5 lag bei 83,6% verglichen mit 44,8% bei den historischen Kontrollen. 20 von 50 (40%) Patienten in Kohorte 5 bekamen hämatopoetische Stammzelltransplantationen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 12

Die Studie AIT07 war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, die 128 Patienten (1 bis < 18 Jahren) einschloss, die mit Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wur-

Tabelle 4: Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib

Studie ADE10	
Vorphase	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., Tage 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathekal, Tag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., Tage 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), Tage 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) Tag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., Tage 22–25, 29–32
Konsolidierungstherapie I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), Tage 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, Tage 1–20
Konsolidierungstherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), Tage 1–5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), Tage 1–5
Studie AAU02	
Induktionstherapie (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., Tage 1–3, 15–16; VCR 2 mg Gesamtdosis i.v., Tage 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., Tage 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, Tage 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² oral, Tage 1–28; MTX 15 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22
Konsolidierung (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), Tage 1–4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. Tage 3–5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tag 1
Studie ADE04	
Vorphase	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., Tage 3–5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1
Induktionstherapie I	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 1–5; VCR 2 mg i.v., Tage 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., Tage 6–7, 13–14
Induktionstherapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), Tage 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), Tage 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m ² oral, Tage 26–46
Konsolidierungstherapie	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 1–5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., Tag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), Tag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 h) Tage 4–5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), Tag 5
Studie AJP01	
Induktionstherapie	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), Tag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), Tag 1–3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., Tage 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /Tag oral
Konsolidierungstherapie	Alternierender Chemotherapiezyklus: Hochdosis-Chemotherapie mit MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), Tag 1, und Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), Tage 2–3, über 4 Zyklen
Erhaltung	VCR 1,3 g/m ² i.v., Tag 1; Prednisolon 60 mg/m ² oral, Tage 1–5
Studie AUS01	
Induktions- Konsolidierungstherapie	Hyper-CVAD-Regime: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), Tage 1–3; Vincristin 2 mg i.v., Tage 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), Tag 4; DEX 40 mg/Tag an den Tagen 1–4 und 11–14, alternierend mit MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), Tag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), Tage 2–3 (insgesamt 8 Zyklen)
Erhaltung	VCR 2 mg i.v. monatlich über 13 Monate; Prednisolon 200 mg oral, 5 Tage pro Monat über 13 Monate

Alle Behandlungsregime schließen die Gabe von Steroiden zur ZNS-Prophylaxe ein.
Ara-C: Cytosinarabinosid; CP: Cyclophosphamid; DEX: Dexamethason; MTX: Methotrexat;
6-MP: 6-Mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: Vincristin; IDA: Idarubicin; i.v.: intravenös

den. Sicherheitsdaten dieser Studie scheinen in Einklang mit dem Sicherheitsprofil von Imatinib bei Patienten mit Ph⁺ ALL zu sein.

Rezidivierende/refraktäre Ph⁺ ALL: Die Anwendung von Imatinib als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Ph⁺ ALL ergab bei 53 von 411 Patienten, die hinsichtlich eines Ansprechens auswertbar waren, eine hämatologische Ansprechrate von 30% (9% komplettes Ansprechen) und eine gute zytogenetische Ansprechrate von 23%. (Von den 411 Patienten wurden 353 in einem „expanded access program“ ohne Sammlung der primären Ansprechdaten behandelt.) Die mediane Zeit bis zum Fortschreiten der Erkrankung reichte bei der Gesamtpopulation von 411 Patienten mit rezidivierender/refraktärer Ph⁺ ALL von 2,6 bis 3,1 Monaten, und das mediane Gesamtüberleben bei den 401 auswertbaren Patienten reichte von 4,9 bis 9 Monaten. Die Daten waren ähnlich, wenn bei einer Re-Analyse nur Patienten eingeschlossen wurden, die 55 Jahre oder älter waren.

Klinische Studien bei MDS/MPD

Erfahrungen mit Imatinib in dieser Indikation sind sehr begrenzt. Sie beruhen auf den hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten. Es gibt keine kontrollierten Studien, die einen klinischen Nutzen oder ein verlängertes Überleben zeigen. Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt, in der Imatinib bei Patienten mit verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinasen untersucht wurde. In diese Studie waren 7 Patienten mit MDS/MPD eingeschlossen, die mit täglich 400 mg Imatinib behandelt wurden. Drei Patienten hatten eine komplette hämatologische Remission (CHR) und ein Patient eine partielle hämatologische Remission (PHR). Zum Zeitpunkt der ursprünglichen Analyse entwickelten drei von vier Patienten mit entdeckter PDGFR-Genumlagerung eine hämatologische Remission (2 CHR und 1 PHR). Das Alter dieser Patienten betrug 20 bis 72 Jahre.

Es wurde eine Beobachtungsstudie in Form eines Registers (Studie L2401) durchgeführt, um Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten, die an myeloproliferativen Neoplasien mit PDGFR-β-Umlagerung leiden und mit Imatinib behandelt wurden, zu sammeln. Die 23 Patienten, die in das Register aufgenommen wurden, erhielten im Median eine Tagesdosis von 264 mg (Spanne: 100 bis 400 mg) über eine mediane Zeitdauer von 7,2 Jahren (Spanne: 0,1 bis 12,7 Jahre). Wegen des beobachtenden Charakters dieses Registers waren Daten zu hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Bewertungen von 22 bzw. 9 bzw. 17 der 23 eingeschlossenen Patienten verfügbar. Unter der konservativen Annahme, dass Patienten mit fehlenden Daten als „Non-Responder“ betrachtet werden, wurde ein CHR bei 20/23 (87%), ein CCyR bei 9/23 (39,1%) und ein MR bei 11/23 (47,8%) Patienten beobachtet. Wenn die „Response Rate“ bei Patienten mit mindestens einer validen Bewertung berechnet wurde, betrug diese für CHR 20/22

Tabelle 5: Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib in der Studie I2301

Konsolidierungsblock 1 (3 Wochen)	VP-16 (100 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1–5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /Tag, i.v.): Tage 1–5 MESNA (360 mg/m ² /Dosis q 3 h, × 8 Dosen/Tag, i.v.): Tage 1–5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 6–15 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i> i.th. Methotrexat (altersangepasst): Tag 1 AUSSCHLIESSLICH Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tag 8, 15
Konsolidierungsblock 2 (3 Wochen)	Methotrexat (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m ² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. oder p.o. q 6 h × 6 Dosen) iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tag 1 ARA-C (3 g/m ² /Dosis q 12 h × 4, i.v.): Tage 2 und 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 4–13 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i>
Reinduktionsblock 1 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1, 8, und 15 DAUN (45 mg/m ² /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m ² /Dosis q 12 h × 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5–14 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i> Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–7 und 15–21
Intensivierungsblock 1 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m ² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. oder p.o. q 6 h × 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17 Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 CPM (300 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 MESNA (150 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27–36 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i> ARA-C (3 g/m ² , q 12 h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , i.m.): Tag 44
Reinduktionsblock 2 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15 DAUN (45 mg/m ² /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m ² /Dosis q 12 h × 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5–14 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i> Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–7 und 15–21
Intensivierungsblock 2 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m ² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. oder p.o. q 6 h × 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17 Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 CPM (300 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 MESNA (150 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 22–26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27–36 oder bis ANC > 1500 <i>post nadir</i> ARA-C (3 g/m ² , q 12 h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m ² , i.m.): Tag 44
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 1–4	MTX (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m ² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. oder p.o. q 6 h × 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 8–28 Methotrexat (20 mg/m ² /Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): Tage 29–33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): Tage 29–33 MESNA i.v. Tage 29–33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 34–43
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklus 5	Kraniale Bestrahlung (nur Block 5) 12 Gy in 8 Fraktionen für alle Patienten mit CNS1 und CNS2 bei der Diagnose 18 Gy in 10 Fraktionen für Patienten mit CNS3 bei der Diagnose VCR (1,5 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 11–56 (Zurückhalten von 6-MP während der Tage 6–10 mit kranialer Bestrahlung beginnend an Tag 1 von Zyklus 5. Beginn mit 6-MP am ersten Tag nach Beendigung der kranialen Bestrahlung.) Methotrexat (20 mg/m ² /Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 6–12	VCR (1,5 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–5; 29–33 6-MP (75 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1–56 Methotrexat (20 mg/m ² /Woche, p.o.): Tage 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, VP-16 = Etoposid, MTX = Methotrexat, i.v. = intravenös, s.c. = subkutan, i.th. = intrathekal, p.o. = oral, i.m. = intramuskulär, ARA-C = Cytarabin, CPM = Cyclophosphamid, VCR = Vincristin, DEX = Dexamethason, DAUN = Daunorubicin, 6-MP = 6-Mercaptopurin, E. coli L-ASP = L-Asparaginase, PEG-ASP = PEG Asparaginase, MESNA = Natrium-2-mercaptoethansulfonat, iii = oder bis MTX-Spiegel <0,1 µM ist, q 6 h = alle 6 Stunden, Gy = Gray

(90,9%), für CCyR 9/9 (100%) und für MR 11/17 (64,7%).

Über weitere 24 Patienten mit MDS/MPD wurde in 13 Publikationen berichtet. 21 Patienten erhielten Imatinib in einer Dosierung von täglich 400 mg, während die anderen drei Patienten niedrigere Dosen erhielten. Bei elf Patienten wurde eine PDGFR-Genumlagerung entdeckt, 9 von ihnen erzielten eine CHR und ein Patient eine PHR. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 2 und 79 Jahren. Nach der aktualisierten Information in einer kürzlich erschienenen Publikation wurde gezeigt, dass all diese Patienten in der zytogenetischen Remission verblieben sind (Dauer 32–38 Monate). Dieselbe Publikation berichtete über Langzeit-Folgedaten von 12 MDS/MPD-Patienten mit PDGFR-Genumlagerung (5 Patienten aus der Studie B2225). Diese Patienten erhielten Imatinib über median 47 Monate (24 Tage–60 Monate). Bei 6 von diesen Patienten beträgt der Follow-up jetzt mehr als 4 Jahre. Elf Patienten erzielten eine schnelle CHR; bei zehn verschwanden die zytogenetischen Anomalien komplett und es trat eine Verminderung oder ein Verschwinden der Fusionstranskripte ein, gemessen mittels RT-PCR. Hämatologische und zytogenetische Remissionen wurden über einen medianen Zeitraum von 49 (19–60) Monaten bzw. 47 (16–59) Monaten aufrechterhalten. Das Gesamtüberleben liegt bei 65 (25–234) Monaten seit Diagnosestellung. Bei Gabe von Imatinib an Patienten ohne genetische Translokation wird generell keine Verbesserung erzielt.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MDS/MPD. In 4 Publikationen wurde über 5 Patienten mit MDS/MPD in Zusammenhang mit PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 3 Monaten bis 4 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 92,5 bis 340 mg/m² täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, zytogenetisches und/oder klinisches Ansprechen.

Klinische Studien bei HES/CEL

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt, in der Imatinib bei verschiedenen Patientengruppen mit lebensbedrohenden Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinasen untersucht wurde. In dieser Studie wurden 14 Patienten mit HES/CEL mit täglich 100 mg bis 1.000 mg Imatinib behandelt. Weitere 162 Patienten mit HES/CEL, über die in 35 Fallberichten und Fallreihen berichtet wurde, erhielten Imatinib in Dosen von täglich 75 mg bis 800 mg. Zytogenetische Anomalien wurden bei 117 aus der Gesamtpopulation von 176 Patienten festgestellt. Bei 61 von diesen 117 Patienten wurde eine FIP1L1-PDGFR α -Fusionskinase identifiziert. In 3 weiteren Publikationen wurden vier Patienten gefunden, die ebenfalls FIP1L1-PDGFR α -positiv waren. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α -Fusionskinase-positiven Patienten erzielten eine komplette hämatologische Remission, die über Monate anhielt (von 1+ bis 44+ Monaten, zensiert zum Berichtszeitpunkt). Wie in einer kürzlich ver-

öffentlichten Publikation berichtet, erzielten 21 dieser 65 Patienten auch eine komplette molekulare Remission mit einem medianen *Follow-up* von 28 Monaten (13–67 Monate). Das Alter dieser Patienten lag zwischen 25 und 72 Jahren. Zusätzlich wurden von den Prüfern in den Fallberichten Verbesserungen in der Symptomatologie und anderen anormalen organischen Dysfunktionen berichtet. Über Verbesserungen wurde berichtet beim Herzen, Nervensystem, Haut-/Unterhautzellgewebe, Atemwege/Brustraum/Mediastinum, Skelettmuskulatur/Bindegewebe/Gefäße und Gastrointestinaltrakt.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit HES/CEL. In 3 Publikationen wurde über 3 Patienten mit HES und CEL in Zusammenhang mit PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 2 bis 16 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 300 mg täglich oder in Dosen von 200 bis 400 mg/m² täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, komplettes zytogenetisches und/oder komplettes molekulares Ansprechen.

Klinische Studien bei DFSP

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) bei 12 Patienten mit DSFP durchgeführt, die mit täglich 800 mg Imatinib behandelt wurden. Das Alter der DFSP-Patienten betrug 23–75 Jahre; das DFSP war zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie metastasiert mit lokalen Rezidiven nach initialer chirurgischer Resektion und wurde als nicht behandelbar durch weitere chirurgische Resektionen beurteilt. Der primäre Wirksamkeitsnachweis beruhte auf objektiven Ansprechraten. Von den 12 eingeschlossenen Patienten sprachen 9 an, ein Patient komplett und 8 teilweise. Drei der Patienten mit teilweisem Ansprechen wurden nach anschließender Operation als krankheitsfrei eingestuft. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie B2225 betrug 6,2 Monate bei einer maximalen Behandlungsdauer von 24,3 Monaten. Über weitere 6 DFSP-Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde in 5 publizierten Fallberichten berichtet; ihr Alter betrug 18 Monate bis 49 Jahre. Die erwachsenen Patienten, über die in der publizierten Literatur berichtet wird, wurden mit täglich 400 mg (4 Fälle) oder 800 mg (1 Fall) Imatinib behandelt. Fünf Patienten sprachen an, 3 vollständig und 2 teilweise. Die mediane Behandlungsdauer lag in der publizierten Literatur zwischen 4 Wochen und mehr als 20 Monaten. Die Translokation t(17:22)[(q22;q13)] oder ihr Genprodukt waren bei fast allen Patienten, die auf die Imatinib-Behandlung ansprachen, vorhanden.

Es gibt keine kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen mit DFSP. In 3 Publikationen wurde über 5 Patienten mit DFSP und PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Die Altersspanne dieser Patienten reichte vom Neugeborenen bis 14 Jahre und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 400 bis 520 mg/m² täglich gegeben. Alle Patienten

zeigten teilweises und/oder komplettes Ansprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik von Imatinib

Die Pharmakokinetik von Imatinib wurde in einem Dosisbereich von 25 bis 1.000 mg untersucht. Es wurden die pharmakokinetischen Profile im Plasma am Tag 1 und am Tag 7 oder 28 untersucht, an denen die Gleichgewichtskonzentrationen (*Steady State*) erreicht wurden.

Resorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Imatinib beträgt 98%. Nach einer oralen Dosis fand sich eine hohe interindividuelle Variabilität der Plasma-AUC-Spiegel von Imatinib. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit wird die Resorptionsrate von Imatinib verglichen mit dem Nüchternzustand geringfügig vermindert (11% Abnahme der C_{max} und Verlängerung der t_{max} um 1,5 Stunden) mit einer geringen Reduktion der AUC (7,4%). Der Einfluss eines vorhergehenden gastrointestinalen Eingriffs auf die Resorption des Wirkstoffs wurde nicht untersucht.

Verteilung

Bei klinisch relevanten Konzentrationen von Imatinib betrug bei *In-vitro*-Experimenten die Plasmaproteinbindung etwa 95%, hauptsächlich gebunden an Albumin und alpha-saures Glykoprotein und mit nur geringer Bindung an Lipoprotein.

Biotransformation

Der beim Menschen hauptsächlich zirkulierende Metabolit ist das N-demethylierte Piperazinderivat, welches *in vitro* eine ähnliche Wirkung wie der unveränderte Wirkstoff aufweist. Die Plasma-AUC dieses Metaboliten beträgt nur 16% der AUC von Imatinib. Die Plasmaproteinbindung des N-demethylierten Metaboliten ist mit derjenigen der Muttersubstanz vergleichbar.

Imatinib und sein N-Demethyl-Metabolit machten zusammen etwa 65% der zirkulierenden Radioaktivität (AUC_{0–48h}) aus. Die verbleibende zirkulierende Radioaktivität bestand aus einer Anzahl von Nebenmetaboliten.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass CYP3A4 das wesentliche humane P450 Enzym für die Biotransformation von Imatinib darstellt. Aus einer Reihe potenzieller Begleitmedikationen (Paracetamol, Aciclovir, Allopurinol, Amphotericin, Cytarabin, Erythromycin, Fluconazol, Hydroxyharnstoff, Norfloxacin, Penicillin V) zeigten nur Erythromycin (IC₅₀ 50 µM) und Fluconazol (IC₅₀ 118 µM) eine Hemmung des Imatinibmetabolismus, die möglicherweise klinische Relevanz hat.

Imatinib erwies sich *in vitro* als ein kompetitiver Hemmstoff von Markersubstraten für CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4/5. Die K_i-Werte in humanen Lebermikrosomen betrugen 27, 7,5 bzw. 7,9 µmol/l. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Imatinib lagen bei Patienten zwischen 2 und 4 µmol/l. Von daher ist eine Hemmung des CYP2D6- und/oder CYP3A4/5-vermittelten Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln möglich. Imatinib interferierte nicht mit der Biotransformation von 5-Fluorouracil, aber

es inhibierte auf Grund einer kompetitiven Hemmung von CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol}$) den Metabolismus von Paclitaxel. Dieser K_i -Wert ist weit höher als der erwartete Plasmaspiegel von Imatinib bei Patienten. Daher ist keine Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von entweder 5-Fluorouracil oder Paclitaxel und Imatinib zu erwarten.

Elimination

Basierend auf dem Wiederauffinden von Verbindungen nach einer oralen Gabe von ^{14}C -markiertem Imatinib werden etwa 81% der Dosis innerhalb von 7 Tagen in den Fäzes (68% der Dosis) und im Urin (13% der Dosis) wiedergefunden. Unverändert bleiben etwa 25% der Imatinib-Dosis (5% im Urin, 20% in den Fäzes), der Rest sind Metaboliten.

Plasmapharmakokinetik

Nach oraler Anwendung bei Probanden betrug die Halbwertszeit $t_{1/2}$ etwa 18 Stunden. Dies weist darauf hin, dass eine einmal tägliche Dosierung möglich ist. Die Zunahme der mittleren AUC war im Bereich von 25–1.000 mg Imatinib nach oraler Anwendung linear und dosisproportional. Es gab nach wiederholter Gabe von Imatinib keine Veränderungen der Kinetik und die Akkumulation betrug nach einmal täglicher Anwendung im Gleichgewichtszustand (*Steady State*) das 1,5- bis 2,5-Fache.

Populationspharmakokinetik

Die Analyse der Populationspharmakokinetik bei CML-Patienten ergab einen geringen Einfluss des Alters auf das Verteilungsvolumen (12% Zunahme bei Patienten >65 Jahre alt). Diese Veränderung scheint klinisch nicht signifikant zu sein. Der Einfluss des Körpergewichts auf die Clearance von Imatinib zeigt sich darin, dass bei einem Patienten von 50 kg eine mittlere Clearance von 8,5 l/h erwartet werden kann, während bei einem Patienten von 100 kg die Clearance auf 11,8 l/h ansteigt. Diese Veränderungen begründen keine Dosisanpassung nach kg Körpergewicht. Es gibt keinen geschlechtsspezifischen Einfluss auf die Kinetik von Imatinib.

Pharmakokinetik bei Kindern

Wie bei erwachsenen Patienten wurde Imatinib sowohl in Phase-I als auch in Phase-II-Studien bei Kindern nach oraler Gabe schnell absorbiert. Bei den Kindern führten Dosierungen von 260 bzw. 340 mg/m²/Tag zu einer vergleichbaren Exposition wie Dosen von 400 mg bzw. 600 mg bei Erwachsenen. Der Vergleich zwischen der AUC_(0–24) am Tag 8 und am Tag 1 bei einer Dosierung von 340 mg/m²/Tag resultierte in einer 1,7-fachen Akkumulation bei wiederholter einmal täglicher Dosierung.

Basierend auf der gepoolten Analyse der Populationspharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (CML, Ph+ ALL oder andere hämatologische Erkrankungen, die mit Imatinib behandelt werden) steigt die Clearance von Imatinib mit zunehmender Körperoberfläche (BSA). Nach der Korrektur des BSA-Effekts haben andere demographische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Imatinib.

Die Analyse bestätigte, dass die Exposition von Imatinib bei pädiatrischen Patienten, die einmal täglich 260 mg/m² (täglich nicht mehr als 400 mg) oder einmal täglich 340 mg/m² (täglich nicht mehr als 600 mg) erhielten, vergleichbar war mit der von erwachsenen Patienten, die einmal täglich 400 mg oder 600 mg Imatinib erhielten.

Beeinträchtigung der Organfunktionen

Imatinib und seine Metaboliten werden nicht in bedeutendem Ausmaß durch die Nieren ausgeschieden. Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz scheinen eine höhere Plasmaexposition zu haben als Patienten mit normaler Nierenfunktion. Der Anstieg ist etwa 1,5- bis 2-fach, entsprechend einem 1,5-fachen Anstieg von AGP im Plasma, an das Imatinib stark bindet. Die Clearance von ungebundenem Imatinib ist wahrscheinlich vergleichbar zwischen Patienten mit Niereninsuffizienz und Patienten mit normaler Nierenfunktion, da die renale Ausscheidung nur einen unbedeutenden Eliminationsweg für Imatinib darstellt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Obwohl die Ergebnisse der pharmakokinetischen Analyse eine beträchtliche interindividuelle Variabilität zeigten, stieg die mittlere Imatinib-Exposition bei Patienten mit unterschiedlichem Ausmaß von Leberfunktionsstörungen im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion nicht an (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das präklinische Sicherheitsprofil von Imatinib wurde an Ratten, Hunden, Affen und Kaninchen untersucht.

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe zeigten bei Ratten, Hunden und Affen leichte bis mäßige hämatologische Veränderungen, die bei Ratten und Hunden mit Veränderungen des Knochenmarks einhergingen.

Die Leber war das Zielorgan bei Ratten und Hunden. Leichte bis mäßige Anstiege der Transaminasen und geringe Abnahmen von Cholesterin, Triglyzeriden, des Gesamtproteins und der Albuminspiegel wurden in beiden Spezies beobachtet. In der Rattenleber wurden keine histopathologischen Veränderungen gefunden. Schwere Lebertoxizität mit erhöhten Leberenzymen, Leberzellnekrose, Gallengangsnekrose und Gallengangshyperplasie wurde bei Hunden nach zweiwöchiger Behandlung beobachtet.

Nierentoxizität mit fokaler Mineralisierung und Dilatation der renalen Tubuli und einer tubulären Nephrose wurde bei Affen nach zweiwöchiger Behandlung beobachtet. Erhöhte Blutharnstoffwerte (BUN) und Kreatininspiegel wurden bei einigen dieser Tiere gefunden. Bei Ratten wurde eine Hyperplasie des Übergangsepithels in der Nierenpapille und in der Harnblase bei Dosen $\geq 6 \text{ mg/kg}$ in einer 13-Wochenstudie ohne Änderungen der Serum- oder Urinparameter festgestellt. Eine erhöhte Rate opportunistischer Infektionen trat unter chronischer Imatinib-Behandlung auf.

In einer Affenstudie über 39 Wochen konnte bei der niedrigsten Dosierung von 15 mg/kg, die etwa einem Drittel der maximalen

Humandosis von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entsprach, kein „No Observed Adverse Effect Level“ (NOEL) festgestellt werden. Die Behandlung ergab bei diesen Versuchstieren eine Verschlechterung normalerweise unterdrückter Malariainfektionen.

Imatinib zeigte keine genotoxischen Eigenschaften in einem *in vitro* bakteriellen Zelltest (Ames Test), einem *In-vitro*-Säugetierzelltest (Maus-Lymphoma-Test) und einem *In-vivo*-Rattenmikrokerntest. Positive genotoxische Effekte wurden für Imatinib in einem *In-vitro*-Säugetierzelltest (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) auf klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen) bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung gefunden. Zwei Zwischenprodukte im Herstellungsprozess, die sich auch im Endprodukt finden, zeigten im Ames Test Mutagenität. Eines dieser Zwischenprodukte war auch im Maus-Lymphoma-Test positiv.

Männliche Ratten, die in einer Fertilitätsstudie 70 Tage lang mit 60 mg/kg, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entspricht, vor der Verpaarung behandelt wurden, zeigten ein vermindertes Hoden- und Nebenhodengewicht und eine verringerte Spermienmotilität. Dies wurde bei Dosen $\leq 20 \text{ mg/kg}$ nicht gefunden. Eine leichte bis mäßige Verminderung der Spermatogenese wurde auch bei Hunden unter oralen Dosen von $\geq 30 \text{ mg/kg}$ beobachtet. Wenn weibliche Ratten 14 Tage vor der Verpaarung und bis zum 6. Tag der Gestation behandelt wurden, ergab sich kein Effekt auf die Verpaarung oder auf die Zahl trächtiger Tiere. Bei einer Dosierung von 60 mg/kg hatten weibliche Ratten einen signifikanten Verlust von Feten nach der Implantation und eine verminderte Anzahl lebender Feten. Dies war bei Dosen $\leq 20 \text{ mg/kg}$ nicht nachweisbar.

In einer oralen Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde in der Gruppe mit 45 mg/kg/Tag am Tag 14 oder 15 der Tragzeit ein roter vaginaler Ausfluss beobachtet. Bei der gleichen Dosis war die Anzahl der Totgeburten ebenso erhöht wie die Zahl der Nachkommen, die in den Tagen 0 bis 4 *post partum* starben. In der F₁-Generation war in der gleichen Dosisgruppe das gemittelte Körpergewicht von der Geburt bis zur versuchsgemäßen Tötung der Tiere reduziert und die Anzahl der Jungtiere, die den Zeitpunkt der Ablösung des Präputiums erreichten, war leicht vermindert. Die Fertilität der F₁-Generation war nicht beeinträchtigt, während eine erhöhte Anzahl von Resorptionen der Feten und eine verminderte Zahl von lebensfähigen Feten bei der Gruppe mit 45 mg/kg/Tag beobachtet wurden. Der „No Observed Effect Level“ (NOEL) betrug sowohl für die Muttertiere als auch für die F₁-Generation 15 mg/kg/Tag (ein Viertel der maximalen Dosis beim Menschen von 800 mg).

Imatinib war teratogen bei Ratten, wenn es während der Organogenese in Dosen von $\geq 100 \text{ mg/kg}$ gegeben wurde, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entspricht. Die teratogenen Effekte

beinhalteten Exenzephalie oder Enzephalozelle sowie fehlende/reduzierte frontale sowie fehlende parietale Knochen. Diese Effekte wurden bei Dosen von ≤ 30 mg/kg nicht gesehen.

Hinsichtlich der bekannten Zielorgane bei erwachsenen Ratten wurden in der toxikologischen Studie zur juvenilen Entwicklung von Ratten (Tag 10 bis Tag 70 nach der Geburt) keine neuen Zielorgane identifiziert. In dieser Studie wurden Effekte auf das Wachstum sowie eine Verzögerung der Vaginalöffnung und der Vorhautablösung ungefähr bei der 0,3- bis 2-fachen durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei der höchsten empfohlenen Dosis von 340 mg/m^2 beobachtet. Zusätzlich wurde Mortalität bei juvenilen Tieren (etwa zum Zeitpunkt des Abstillens) ungefähr bei der 2-fachen durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei der höchsten empfohlenen Dosis von 340 mg/m^2 beobachtet.

In einer zweijährigen Kanzerogenitätsstudie an Ratten resultierte die Gabe von 15, 30 und 60 mg/kg/Tag Imatinib in einer statistisch signifikanten Reduktion der Lebensdauer der männlichen Tiere bei 60 mg/kg/Tag und der weiblichen Tiere bei Dosen von ≥ 30 mg/kg/Tag. Die histopathologische Untersuchung der verstorbenen Tiere ergab Kardiomyopathie (beide Geschlechter), chronische progressive Nephropathie (Weibchen) und Papillome der Präputialdrüse als vorrangige Todesursache oder als Grund für die Tötung der Tiere. Die Zielorgane für neoplastische Veränderungen waren Nieren, Harnblase, Harnröhre, Präputial- und Klitorisdrüse, Dünndarm, Nebenschilddrüsen, Nebennierendrüsen und Antrum.

Die Papillome/Karzinome der Präputial- bzw. Klitorisdrüse wurden bei Dosen von 30 mg/kg/Tag und mehr festgestellt. Dies entspricht (auf der Grundlage der AUC) etwa dem 0,5- bzw. 0,3-Fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag bei Erwachsenen und (auf der Grundlage der AUC) dem 0,4-Fachen der täglichen Dosis von 340 mg/m^2 /Tag bei Kindern. Der „*No Observed Effect Level*“ (NOEL) betrug 15 mg/kg/Tag. Die renalen Adenome/Karzinome, die Papillome der Harnblase und Harnröhre, die Adenokarzinome des Dünndarms, die Adenome der Nebenschilddrüsen, die benignen und malignen medullären Tumoren der Nebennierendrüsen und die Papillome/Karzinome des Antrums wurden bei 60 mg/kg/Tag beobachtet, entsprechend (auf der Grundlage der AUC) dem etwa 1,7- bzw. 1-Fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag und (auf der Grundlage der AUC) dem 1,2-Fachen der täglichen Dosis von 340 mg/m^2 /Tag bei Kindern. Der „*No Observed Effect Level*“ (NOEL) betrug 30 mg/kg/Tag.

Der Mechanismus und die Bedeutung dieser Befunde für den Menschen aus der Kanzerogenitätsstudie an Ratten sind noch nicht geklärt.

Nichtneoplastische Läsionen, die in früheren präklinischen Studien nicht gesehen wurden, betrafen das kardiovaskuläre System, das Pankreas, die endokrinen Organe und die Zähne. Die wichtigsten Veränderungen

beinhalteten kardiale Hypertrophie und Dilatation, die bei einigen Tieren zu Anzeichen einer Herzinsuffizienz führten.

Der Wirkstoff Imatinib zeigt ein Umweltrisiko für Sedimentorganismen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:
Opadry white 03F58763, bestehend aus
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 8000
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/Alu-Blisterpackung

Die Tabletten sind in Blisterpackungen zu 30 oder 90 verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888

8. Zulassungsnummer

97489.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

24. Oktober 2017

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin