STADAPHARM

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).

Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Bräunliche, runde, bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „100" auf der einen und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite sowie mit der Prägung „N" auf der einen und „I" auf der anderen Seite der Bruchkerbe.
Dicke: ca. 2,9 – 3,5 mm.
Durchmesser: ca. 6,9 – 7,3 mm.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten
Bräunliche, ovale, bikonvexe Filmtablette, mit der Prägung „400" auf der einen und „NI" auf der anderen Seite.
Dicke: ca. 5,0 – 5,7 mm.
Länge: ca. 16,9 – 17,3 mm.

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 rezidivierter 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-PDGFRα-Umlagerung.

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

Imatinib STADA® ist angezeigt zur

- Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.
- adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.
- 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 und bei Erwachsenen mit nicht resezierbaren und/oder metastasierten GIST und DFSP auf den objektiven Ansprechraten und bei adjuvanter Behandlung der GIST auf dem rezidivfreien Überleben. 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.

Dosierung

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 $> 100 \times 10^9$/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 $\geq 15\%$, aber $< 30\%$ im Blut oder Knochenmark, Blasten + Promyelozyten $\geq 30\%$ im Blut oder Knochenmark (vorausgesetzt $< 30\%$ Blasten), Basophile im peripheren Blut $\geq 20\%$, Thrombozyten $< 100 \times 10^9$/l unabhängig von der Therapie.

Die empfohlene Dosierung von Imatinib beträgt bei erwachsenen Patienten in der Blastenkrise 600 mg/Tag. Die Blastenkrise ist definiert als $\geq 30\%$ 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 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/m^2). Für Kinder in der chronischen Phase der CML bzw. weiter fortgeschrittenen Stadien der CML wird eine tägliche Dosis von 340 mg/m^2 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/m^2 auf täglich 570 mg/m^2 (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 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 Erwachsenen mit Ph^+ ALL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei erwachsenen Patienten mit Ph^+ ALL beträgt 600 mg/Tag. Hämatologen, die in der Be-

handlung 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 rezidivierter 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/m^2) erfolgen. Eine Dosis von 340 mg/m^2 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 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 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 GIST
Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren und/oder metastasierten malignen GIST beträgt 400 mg/Tag.

Es liegen nur begrenzte Daten für den Effekt einer Dosiserhöhung von 400 mg auf 600 mg oder 800 mg vor bei Patienten, deren Erkrankung unter der niedrigeren Dosierung fortschreitet (siehe Abschnitt 5.1).

Dauer der Behandlung: In klinischen Studien bei GIST-Patienten wurde Imatinib bis zur Progression der Erkrankung gegeben. Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug die mediane Behandlungsdauer 7 Monate (7 Tage bis 13 Monate). Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer Remission wurde nicht untersucht.

Die empfohlene Dosierung von Imatinib zur adjuvanten Behandlung Erwachsener nach GIST-Resektion beträgt 400 mg/Tag. Die optimale Behandlungsdauer ist noch nicht festgelegt. Die Dauer der Behandlung in der klinischen Studie zur Unterstützung dieser Indikation betrug 36 Monate (siehe Abschnitt 5.1).

Dosierung bei DFSP
Die empfohlene Dosierung von Imatinib 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 Bilirubinerhöhungen 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/m^2/Tag reduziert werden.

Hämatologische Nebenwirkungen
Bei schwerer Neutropenie und Thrombozytopenie werden eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung entsprechend folgender Tabelle empfohlen:

Siehe Tabelle

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie:

HES/CEL (Startdosis 100 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9$/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
CML in der chronischen Phase und GIST (Startdosis 400 mg), MDS/MPD (Startdosis 400 mg) HES/CEL (bei einer Dosis von 400 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9$/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/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 $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9$/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d.h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 260 mg/m^2 Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise und Ph^+ ALL (Startdosis 600 mg)	[a]ANC $< 0{,}5 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 10 \times 10^9$/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 $\geq 1 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9$/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 $< 0{,}5 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 10 \times 10^9$/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 260 mg/m^2. 3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 200 mg/m^2. 4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC $\geq 1 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9$/l, und dann die Behandlung mit 200 mg/m^2 wieder aufnehmen.
DFSP (Dosierung 800 mg)	ANC $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9$/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Imatinib. 3. Bei Wiederauftreten von ANC $< 1{,}0 \times 10^9$/l und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 400 mg Imatinib wieder aufnehmen.

[a] Auftreten nach mindestens 1-monatiger Behandlung

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, GIST und HES/CEL sehr begrenzt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Kindern unter 18 Jahren mit MDS/MPD, DFSP, GIST 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.

Leberinsuffizienz:

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 unten

Niereninsuffizienz

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

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

Ältere Personen

Die Pharmakokinetik von Imatinib wurde bei älteren Personen 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 Personen ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig.

Art der Anwendung

Für Dosen von 400 mg oder darüber (siehe Dosierungsanleitung oben) steht eine (nicht teilbare) Tablette zu 400 mg zur Verfügung.

Für Dosen, die nicht 400 mg oder 800 mg betragen (siehe Dosierungsanleitung oben) steht eine teilbare Tablette zu 100 mg zur Verfügung.

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 Kohlensäure oder Apfelsaft suspendiert werden. Die erforderliche Anzahl Tabletten sollte in eine angemessene Menge des Getränks (etwa 50 ml für eine 100 mg-Tablette und 200 ml für eine 400 mg-Tablette) gegeben und die Mischung mit einem Löffel umgerührt werden. Die Suspension soll unmittelbar nach dem vollständigen Zerfall der Tablette(n), was gewöhnlich etwa 10 Minuten bei den 100 mg-Tabletten und etwa 15 Minuten bei den 400 mg-Tabletten dauert, eingenommen werden.

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 CYP3A4 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).

Hypothyreose

Es wurden klinische Fälle von Hypothyreose 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 sollte beachtet werden, dass GIST-Patienten Lebermetastasen haben können, die zu einer Funktionseinschränkung der Leber führen können.

Es wurden Fälle von Leberschäden, einschließlich Leberversagen und Lebernekrosen berichtet. Bei der Kombination von Imatinib mit hoch dosierten Chemotherapieschemata wurde ein Anstieg an schwerwiegenden Leberreaktionen festgestellt. Die Leberfunktion sollte sorgfältig überwacht werden, wenn Imatinib mit Chemotherapieschemata 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 Patienten 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 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
In der Studie an Patienten mit nicht-resezierbaren und/oder metastasierten GIST wurden sowohl gastrointestinale als auch intratumorale Blutungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Ausgehend von den verfügbaren Daten wurden keine Risikofaktoren (z.B. Tumorgröße, Tumorlokalisation, Gerinnungsstörungen) dafür gefunden, dass Patienten mit GIST einem höheren Risiko für eine der beiden Blutungsarten ausgesetzt sind. Da eine erhöhte Gefäßversorgung und Blutungswahrscheinlichkeit Teil der Eigenschaften und des klinischen Verlaufs von GIST sind, sollten bei allen Patienten Standardvorgehensweisen und Maßnahmen für die Überwachung und Behandlung von Blutungen angewendet werden.

Zusätzlich wurde aufgrund von Erfahrungen nach Markteinführung 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 STADA® 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 STADA® 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 vor 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 sie traten 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 auf Grund eines erhöhten Plasmaspiegels von alphasaurem 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 Jugend-

lichen 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 oder Geschlecht berichtet. Eine enge Überwachung des Wachstums bei Kindern während der Imatinib-Behandlung wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Bestandteile
Imatinib STADA® enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib **erhöhen** können
Substanzen, welche die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzyms 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 CYP-3A4-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-CYP-3A4-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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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-Isoenzyms 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 CYP2D6-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 CYP2D6-Substraten verabreicht wird. Bei CYP2D6-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, wobei jedoch Auswirkungen auf die Reproduktionsparameter beobachtet wurden (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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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. Bei GIST wurde die Gabe der Studienmedikation bei 4% der Patienten auf Grund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen unterbrochen.

Die Nebenwirkungen waren bei allen Indikationen mit zwei Ausnahmen vergleichbar. Myelosuppression trat bei CML-Patienten häufiger auf als bei GIST. Dies ist wahrscheinlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. In der Studie an Patienten mit nicht-resezierbaren und/oder metastasierten GIST wiesen 7 Patienten (5%) Blutungen auf, davon 3 Patienten GI-Blutungen Grad 3/4 nach CTC (Common Toxicity Criteria), 3 Patienten intratumorale Blutungen und 1 Patient beide Blutungsarten. GI-Tumoren können auch die Ursache für GI-Blutungen gewesen sein (siehe Abschnitt 4.4). GI- und Tumorblutungen können schwerwiegend sein und manchmal tödlich verlaufen. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen (≥ 10%) in beiden Indikationen 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 Hyperbilirubinämie 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 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 $< 1{,}0 \times 10^9$/l) und Thrombozytopenien (Thrombozyten $< 50 \times 10^9$/l) in der Blastenkrise 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 $< 0{,}5 \times 10^9$/l) und Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 10 \times 10^9$/l) bei 3,6% bzw. < 1% der Patienten beobachtet. Die mittlere Dauer der Neutrozytopenie und Thrombozytopenie be-

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 Neutropenie
Gelegentlich:	Thrombozytämie, Lymphopenie, Knochenmarkdepression, Eosinophilie, Lymphadenopathie
Selten:	Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Hypokaliämie, verstärkter Appetit, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Dehydrierung, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Depression, verminderte Libido, Angstzustände
Selten:	Verwirrtheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen[2]
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:	Glaskörperblutungen*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Schwindel, Tinnitus, Hörverlust
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz[3], Lungenödem
Selten:	Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss
Nicht bekannt:	Perikarditis*, Herztamponade*
Gefäßerkrankungen[4]	
Häufig:	Plötzliche Hautrötung („Flushes“), Hämorrhagie
Gelegentlich:	Hypertonie, Hämatom, subdurales Hämatom, peripheres Kältegefühl, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
Nicht bekannt:	Thrombose/Embolie*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Dyspnoe, Epistaxis, Husten
Gelegentlich:	Pleuraerguss[5], Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Pharyngitis
Selten:	Rippenfellschmerzen, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Lungenblutung
Nicht bekannt:	Akute respiratorische Insuffizienz[11]*, interstitielle Lungenerkrankung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen[6]
Häufig:	Flatulenz, geblähter Bauch, Magen- und Speiseröhrenreflux, Verstopfung, Mundtrockenheit, Gastritis
Gelegentlich:	Stomatitis, Mundulzera, Blutungen im Gastrointestinaltrakt[7], Aufstoßen, Meläna, Ösophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Lippenentzündung, Dysphagie, Pankreatitis
Selten:	Kolitis, Ileus, Darmentzündung
Nicht bekannt:	Ileus/Darmobstruktion*, gastrointestinale Perforation*, Divertikulitis*, gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE)*
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Leberenzyme
Gelegentlich:	Hyperbilirubinämie, Hepatitis, Gelbsucht
Selten:	Leberversagen[8], Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Periorbitale Ödeme, Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag
Häufig:	Pruritus, Gesichtsödem, 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, Pannikulitis[12]
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), Pemphigus*
Nicht bekannt:	Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie)*, lichenoide Keratose*, Lichen planus*, toxische epidermale Nekrolyse*, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, Pseudoporphyrie*

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle 1

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen einschließlich Myalgie[9], Arthralgie, Knochenschmerzen[10]
Häufig:	Anschwellen der Gelenke
Gelegentlich:	Gelenk- und Muskelsteifigkeit, Osteonecrosis*
Selten:	Muskelschwäche, Arthritis, Rhabdomyolyse/Myopathie
Nicht bekannt:	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, Fieber, generalisierte Ödeme des Unterhautgewebes (Anasarka), Kältegefühl, Schüttelfrost
Gelegentlich:	Brustschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl
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 der Zulassung. 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 und mit GIST berichtet.

[2] Am häufigsten traten Kopfschmerzen bei GIST-Patienten auf.

[3] 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.

[4] Plötzliche Hautrötung („Flushing") kam am häufigsten bei GIST-Patienten vor und Blutungen (Hämatome und Hämorrhagien) bei Patienten mit GIST und fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise).

[5] Pleuraergüsse wurden häufiger bei GIST-Patienten und bei Patienten mit fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase berichtet.

[6+7] Abdominalschmerzen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt wurden am häufigsten bei GIST-Patienten beobachtet.

[8] Es wurden einige tödliche Fälle von Leberversagen und Lebernekrose berichtet.

[9] Nach Markteinführung wurden Muskel- und Skelettschmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib beobachtet.

[10] Muskel- und Skelettschmerzen und ähnliche Ereignisse wurden häufiger bei CML- als bei GIST-Patienten beobachtet

[11] Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurden tödliche Fälle berichtet.

[12] Einschließlich Erythema nodosum

trug 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.

In der Studie an Patienten mit nicht-resezierbaren und/oder metastasierten GIST wurde in 5,4% bzw. 0,7% der Fälle eine Grad 3- oder Grad 4-Anämie berichtet. Diese könnten zumindest bei einigen dieser Patienten mit gastrointestinalen oder intratumoralen Blutungen in Zusammenhang gestanden haben. Eine Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie wurde bei 7,5% bzw. 2,7% der Patienten beobachtet und eine Grad 3-Thrombozytopenie bei 0,7% der Patienten. Kein Patient entwickelte eine Grad 4-Thrombozytopenie. Die Abnahme der weißen Blutkörperchen und der Neutrophilenzahl trat vor allem in den ersten 6 Wochen der Therapie auf. Danach blieben die Werte relativ stabil.

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. Bei GIST-Patienten (Studie B2222) wurde in 6,8% der Fälle eine ALAT-Erhöhung (Alaninaminotransferase) Grad 3 oder 4 und in 4,8% der Fälle eine ASAT-Erhöhung (Aspartataminotransferase) Grad 3 oder 4 beobachtet. Bilirubinerhöhungen traten bei weniger als 3% der Fälle auf.

Es wurden Fälle von zytolytischer und cholestatischer Hepatitis und Leberversagen 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 Leberversagen 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 Spontanerfassung 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, abdominelle 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 gastrointestinale 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: Antineoplastische Mittel, BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA01

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.

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. *In vitro* hemmt Imatinib die Proliferation und induziert Apoptose von GIST-Zellen, die eine aktivierende *Kit*-Mutation aufweisen. 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-Studie 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 Studien 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 Zieldosierung von 5 Mio IU/m^2/Tag subkutan verabreichtem IFN in Kombination mit subkutan verabreichtem Ara-C in einer Dosierung von 20 mg/m^2/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 durchschnittlich 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 10 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

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%
Gute Remission nach 84 Monaten (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%

* $p < 0{,}001$, Fishers exakter Test

** Prozentangaben zur molekularen Remission basieren auf den verfügbaren Proben

Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥4 Wochen): Leukozyten $< 10 \times 10^9$/l, Thrombozyten $< 450 \times 10^9$/l, Myelozyten + Metamyelozyten < 5% im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile < 20%, keine extramedulläre Beteiligung

Kriterien für zytogenetische Remission: Komplett: 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.

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 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 erreichte), 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 Bilirubinerhöhungen. Andere Nebenwirkungen wurden mit geringerer oder gleicher Häufigkeit berichtet.

Chronische Phase, nach Interferon-Versagen

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 $\geq 25 \times 106$ 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 11). 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 auf Seite 11).

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.

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] Partiell	53% (43%) [38,6 – 47,2] 12%	20% (16%) [11,3 – 21,0] 7%	7% (2%) [0,6 – 4,4] 8%

[1] **Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥4 Wochen):**
CHR Studie 0110: Leukozyten $< 10 \times 10^9$/l, Thrombozyten $< 450 \times 10^9$/l, Myelozyten + Metamyelozyten < 5% im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile < 20%, keine extramedulläre Beteiligung. Studien 0102 und 0109: 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 (nur Studien 0102 und 0109).
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 (nur 0102 und 0109).

[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.

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 und Jugendliche
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 Knochenmarktransplantation 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 ansprachen, 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 Konsolidierungschemotherapie (siehe Tabelle 4 auf Seite 12) 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 be-

Tabelle 4: Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib

Studie ADE10	
Vorphase	DEX 10 mg/m² oral, Tage 1 – 5; CP 200 mg/m² i.v., Tage 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathekal, Tag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m² oral, Tage 6 – 7, 13 – 16; VCR 1 mg i.v., Tage 7, 14; IDA 8 mg/m² i.v. (0,5 h), Tage 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m² i.v.(1 h) Tag 1; Ara-C 60 mg/m² i.v., Tage 22 – 25, 29 – 32
Konsolidierungstherapie I, III, V	MTX 500 mg/m² i.v. (24 h), Tage 1, 15; 6-MP 25 mg/m² oral, Tage 1 – 20
Konsolidierungstherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m² i.v. (1 h), Tage 1 – 5; VM26 60 mg/m² i.v. (1 h), Tage 1 – 5
Studie AAU02	
Induktionstherapie (*de novo* Ph⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m² i.v., Tage 1 – 3, 15 – 16; VCR 2 mg Gesamtdosis i.v., Tage 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m² i.v., Tage 1, 8; Prednison 60 mg/m² oral, Tage 1 – 7, 15 – 21; IDA 9 mg/m² 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 (*de novo* Ph⁺ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m²/12 h i.v. (3 h), Tage 1 – 4; Mitoxantron 10 mg/m² i.v. Tage 3 – 5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tag 1
Studie ADE04	
Vorphase	DEX 10 mg/m² oral, Tage 1 – 5; CP 200 mg/m² i.v., Tage 3 – 5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1
Induktionstherapie I	DEX 10 mg/m² oral, Tage 1 – 5; VCR 2 mg i.v., Tage 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m² i.v., Tage 6 – 7, 13 – 14
Induktionstherapie II	CP 1 g/m² i.v. (1 h), Tage 26, 46; Ara-C 75 mg/m² i.v. (1 h), Tage 28 – 31, 35 – 38, 42 – 45; 6-MP 60 mg/m² oral, Tage 26 – 46
Konsolidierungstherapie	DEX 10 mg/m² oral, Tage 1 – 5; Vindesin 3 mg/m² i.v., Tag 1; MTX 1,5 g/m² i.v. (24 h), Tag 1; Etoposid 250 mg/m² i.v. (1 h) Tage 4 – 5; Ara-C 2 × 2 g/m² i.v. (3 h, q 12 h), Tag 5
Studie AJP01	
Induktionstherapie	CP 1,2 g/m² i.v. (3 h), Tag 1; Daunorubicin 60 mg/m² i.v. (1 h), Tag 1 – 3; Vincristin 1,3 mg/m² i.v., Tage 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m²/Tag oral
Konsolidierungstherapie	Alternierender Chemotherapiezyklus: Hochdosis-Chemotherapie mit MTX 1 g/m² i.v. (24 h), Tag 1, und Ara-C 2 g/m² i.v. (q 12 h), Tage 2 – 3, über 4 Zyklen
Erhaltung	VCR 1,3 g/m² i.v., Tag 1; Prednisolon 60 mg/m² oral, Tage 1 – 5
Studie AUS01	
Induktions-Konsolidierungstherapie	Hyper-CVAD-Regime: CP 300 mg/m² i.v. (3 h, q 12 h), Tage 1 – 3; Vincristin 2 mg i.v., Tage 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m² i.v. (24 h), Tag 4; DEX 40 mg/Tag an den Tagen 1 – 4 und 11 – 14, alternierend mit MTX 1 g/m² i.v. (24 h), Tag 1, Ara-C 1 g/m² 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

trug 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 und Jugendliche

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, nichtrandomisierte Phase-III-Kohortenstudie eingeschlossen und nach einer Induktions-Phase 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 13

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 wurden. 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.

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

Konsolidierungsblock 1 (3 Wochen)	VP-16 (100 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1 – 5 Ifosfamid (1,8 g/m²/Tag, i.v.): Tage 1 – 5 MESNA (360 mg/m²/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 *post nadir* i.th. Methotrexat (altersangepasst): Tag 1 AUSSCHLIESSLICH Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tag 8, 15
Konsolidierungsblock 2 (3 Wochen)	Methotrexat (5 g/m² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² 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/m²/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 *post nadir*
Reinduktionsblock 1 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 8, und 15 DAUN (45 mg/m²/Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m²/Dosis q 12 h × 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m², i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5 – 14 oder bis ANC >1500 *post nadir* Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 7 und 15 – 21
Intensivierungsblock 1 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m² über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² 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/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 CPM (300 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 MESNA (150 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27 – 36 oder bis ANC >1500 *post nadir* ARA-C (3 g/m², q 12 h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m², i.m.): Tag 44
Reinduktionsblock 2 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15 DAUN (45 mg/m²/Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m²/Dosis q 12 h × 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m², i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5 – 14 oder bis ANC >1500 *post nadir* Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 7 und 15 – 21
Intensivierungsblock 2 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m² über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² 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/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 CPM (300 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 MESNA (150 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22 – 26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27 – 36 oder bis ANC >1500 *post nadir* ARA-C (3 g/m², q 12 h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m², i.m.): Tag 44
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 1 – 4	MTX (5 g/m² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² 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/m², i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 8 – 28 Methotrexat (20 mg/m²/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², i.v.): Tage 29 – 33 CPM (300 mg/m², 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/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m²/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/m²/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Fortsetzung auf Seite 14

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 (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 über 6 dieser 11 Patienten 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

Fortsetzung Tabelle 5

Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 6 – 12	VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1 – 56 Methotrexat (20 mg/m²/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-mercapto-ethansulfonat, iii = oder bis MTX-Spiegel $<0{,}1$ µM ist, q 6 h = alle 6 Stunden, Gy = Gray

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 Patientenpopulationen 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-PDGFRα-Fusionskinase identifiziert. In 3 weiteren Publikationen wurden vier HES-Patienten gefunden, die ebenfalls FIP1L1-PDGFRα-positiv waren. Alle 65 FIP1L1-PDGFRα-Fusionskinase-positiven Patienten erzielten eine komplette hämatologische Remission, die über Monate anhielt (von 1+ bis 44+ Monaten, zensiert zum Berichtszeitpunkt). Wie in einer kürzlich veröffentlichten 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 bei Herz, 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/m² 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 nicht-resezierbaren und/oder metastasierten GIST

Eine offene, randomisierte, unkontrollierte, multinationale Phase II-Studie wurde bei Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten malignen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) durchgeführt. In diese Studie wurden 147 Patienten aufgenommen und in 2 Gruppen randomisiert, die entweder 400 mg oder 600 mg Imatinib einmal täglich oral bis zu 36 Monate erhielten. Die Patienten hatten ein Alter zwischen 18 und 83 Jahren und die pathologische Diagnose eines Kit-positiven, malignen, nicht resezierbaren und/oder metastasierten GIST. Die Immunhistochemie wurde routinemäßig mit einem Kit-Antikörper (A-4502, polyklonales Kaninchen-Antiserum, 1 : 100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornien) durchgeführt entsprechend einem Analyseprotokoll, das einen Avidin-Biotin-Peroxidase-Komplex nach Antigen-Demaskierung verwendet.

Der primäre Wirksamkeitsnachweis basierte auf den objektiven Ansprechraten. Die Tumoren mussten an mindestens einer Stelle messbar sein, und die Definition der Remission beruhte auf den Kriterien der Southwestern Oncology Group (SWOG). Die Resultate sind in Tabelle 6 dargestellt.

Es gab keinen Unterschied in den Ansprechraten zwischen den 2 Dosierungen. Eine beträchtliche Zahl der Patienten, die zum Zeitpunkt der Interimanalyse einen unveränderten Krankheitszustand aufwiesen, erreichte bei längerer Behandlung (medianer Follow-up 31 Monate) eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zur Remission betrug 13 Wochen (95%-KI 12 – 23). Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug bei Respondern 122 Wochen (95%-KI 106 – 147), während sie bei der Gesamtstudienpopulation bei 84 Wochen lag (95%-KI 71 – 109). Das mediane Gesamtüberleben wurde nicht erreicht. Die Kaplan-Meier-Schätzung für das Überleben nach 36 Monaten beträgt 68%.

In zwei klinischen Studien (Studie B2222 und Intergroup-Studie S0033) wurde die tägliche Dosis von Imatinib auf 800 mg bei Patienten erhöht, die unter den niedrigeren Dosen von 400 mg oder 600 mg täglich progredient waren. Die tägliche Dosis wurde bei insgesamt 103 Patienten auf 800 mg erhöht. Nach der Dosissteigerung erreichten 6 Patienten eine partielle Remission und 21 Patienten eine Stabilisierung ihrer Erkrankung, entsprechend einem klinischen Gesamtnutzen von 26%. Auf der Grundlage der verfügbaren Sicherheitsdaten scheint bei Patienten, die unter den niedrigeren Dosen von 400 mg oder 600 mg täglich progredient waren, eine Erhöhung der Dosis auf 800 mg täglich das Sicherheitsprofil von Imatinib nicht zu beeinflussen.

Klinische Studien bei adjuvanter Behandlung der GIST

In der adjuvanten Indikation wurde Imatinib in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebokontrollierten Langzeit-Phase-III-Studie (Z9001), in die 773 Patienten eingeschlossen waren, untersucht. Das Alter dieser Patienten reichte von 18 bis 91 Jahren. Es wurden Patienten mit histologischer Diagnose von primären, aufgrund immunochemischer Untersuchungen Kit-Protein exprimierenden GIST mit einer Tumorgröße von ≥ 3 cm in der maximalen Ausdehnung und mit vollständiger Resektion der primären GIST innerhalb von 14 – 70 Tagen vor dem Einschluss in die Studie aufgenommen. Nach der Resektion der primären GIST wurden die Patienten in einen der beiden Studienarme randomisiert: ein Jahr lang 400 mg Imatinib oder Placebo.

Der primäre Endpunkt der Studie war das rezidivfreie Überleben (recurrence-free survival – RFS), definiert als Zeitspanne vom

Tabelle 6: Beste Tumorremission in der Studie STIB2222 (GIST)

Beste Remission	Beide Dosierungen (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Komplette Remission	1 (0,7)
Partielle Remission	98 (66,7)
Unveränderter Zustand	23 (15,6)
Krankheitsprogression	18 (12,2)
Nicht auswertbar	5 (3,4)
Unbekannt	2 (1,4)

Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Rezidivs oder des Todeszeitpunktes, gleich welcher Ursache.

Imatinib verlängerte das RFS signifikant, wobei der 75%-Anteil rezidivfreier Patienten in der Imatinib-Gruppe 38 Monate betrug gegenüber 20 Monate in der Placebo-Gruppe (95%-KIs 30 bis nicht schätzbar bzw. 14 bis nicht schätzbar; Hazard Ratio = 0,398 [0,259 – 0,610], p < 0,0001). Nach einem Jahr war das Gesamt-RFS unter Imatinib signifikant besser als unter Placebo (97,7% vs. 82,3%, p < 0,0001). Das Rezidivrisiko war somit im Vergleich zu Placebo um etwa 89% reduziert (Hazard Ratio = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Das Rezidivrisiko bei Patienten nach Operation der primären GIST wurde retrospektiv auf der Basis der folgenden prognostischen Faktoren beurteilt: Tumorgröße, mitotischer Index, Tumorlokalisation. Die Daten zum mitotischen Index waren für 556 der 713 Patienten der intent-to-treat (ITT)-Population verfügbar. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach der Risikoklassifikation des United States National Institutes of Health (NIH) und des Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) werden in Tabelle 7 gezeigt. In den Gruppen mit einem niedrigen und sehr niedrigen Risiko wurde kein Vorteil festgestellt. Es wurde kein Gesamtüberlebensvorteil festgestellt.

Eine zweite multizentrische, offene Phase-III-Studie (SSG XVIII/AIO) verglich eine Behandlung mit täglich 400 mg Imatinib über 12 Monate mit einer Behandlung über 36 Monate bei GIST-Patienten nach chirurgischer Resektion und einem der folgenden Merkmale: Tumordurchmesser > 5 cm und Mitoserate > 5/50 High Power Fields (HPF); oder Tumordurchmesser > 10 cm mit jeglichem Mitoserate oder Tumor jeglicher Größe mit Mitoserate > 10/50 HPF oder Tumorruptur in die peritoneale Kavität. Insgesamt 397 Patienten stimmten der Studienteilnahme zu und wurden randomisiert (199 Patienten im 12-Monatsarm und 198 Patienten im 36-Monatsarm), das mediane Alter betrug 61 Jahre (Bereich von 22 bis 84 Jahre). Die mediane Beobachtungszeit betrug 54 Monate (vom Tag der Randomisierung bis zum Tag der letzten Datenerhebung). Die Zeitspanne zwischen der Randomisierung des ersten Patienten und dem Tag der letzten Datenerhebung betrug 83 Monate.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Rezidiv-freie Überleben (RFS) und wurde definiert als die Zeit vom Tag der Randomisierung bis zum Tag des Auftretens des Rezidivs oder des Todes aufgrund jeglicher Ursache.

Die Behandlung mit Imatinib über einen Zeitraum von 36 Monaten verlängerte signifikant das RFS im Vergleich mit 12 Monaten Behandlung (mit einer Gesamt-Hazard Ratio (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) (Tabelle 8, Abbildung 1 auf Seite 16).

Zusätzlich verlängerte die 36-monatige Behandlung mit Imatinib signifikant das Gesamtüberleben im Vergleich mit der 12-monatigen Behandlung (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (Tabelle 8, Abbildung 2 auf Seite 16).

Eine längere Behandlungsdauer (> 36 Monate) könnte die Entstehung eines weiteren Rezidivs hinauszögern. Der Einfluss dieser Erkenntnis auf das Gesamtüberleben bleibt jedoch unbekannt.

Die Gesamtzahl an Todesfällen betrug 25 für den 12-Monatsarm und 12 für den 36-Monatsarm.

Die Behandlung mit Imatinib über einen Zeitraum von 36 Monaten war in der ITT-Analyse, das heißt unter Auswertung der gesamten Studienpopulation, der Behandlung über einen Zeitraum von 12 Monaten überlegen. In einer geplanten Subgruppenanalyse nach Mutationstyp lag die HR für RFS bei 0,35 [95%-KI: 0,22, 0,56] für eine 36-monatige Behandlung für Patienten mit Exon-11-Mutation. Wegen der geringen Anzahl an beobachteten Ereignissen können keine Rückschlüsse auf andere, weniger häufig auftretende Mutationssubgruppen gezogen werden.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit c-Kit positivem GIST. In 7 Publikationen wurde über 17 Patienten mit GIST (mit oder ohne Kit und PDGFR-Mutationen) berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 8 bis 18 Jahren und Imatinib wurde in Dosen von 300 bis 800 mg täglich sowohl in der Adjuvanz als auch in der metastasierten Situation gegeben. Für die Mehrheit der pädiatrischen Patienten, die gegen GIST behandelt wurden, fehlten Daten hinsichtlich c-Kit oder PDGFR-Mutationen, die zu verschiedenen klinischen Ergebnissen geführt haben könnten.

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/m^2 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

Tabelle 7: Übersicht der RFS-Analysen der Z9001-Studie nach der NIH und AFIP-Risikoklassifikation

Risikofaktor	Risikostufe	% Patienten	Zahl der Ereignisse/ Zahl der Patienten	Gesamt-Hazard Ratio (95%-KI)*	RFS Anteil (%)	
			Imatinib vs Placebo		12 Monate	24 Monate
					Imatinib vs Placebo	Imatinib vs Placebo
NIH	Gering	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Intermediär	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Hoch	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Sehr gering	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Gering	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Moderat	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Hoch	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Gesamte Follow-up-Periode; NE – Nicht bestimmbar

Tabelle 8: 12-monatige und 36-monatige Behandlung mit Imatinib (SSGXVIII/AIO-Studie)

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

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Schätzung für den primären Endpunkt Rezidiv-freies Überleben (ITT-Population)

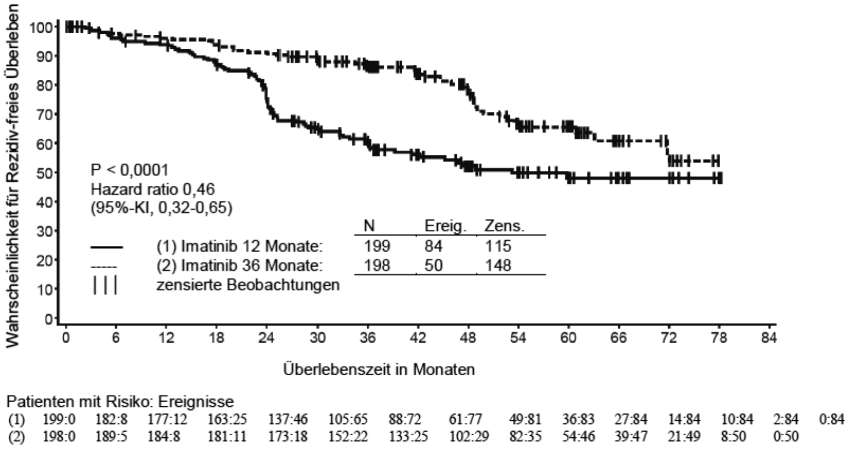
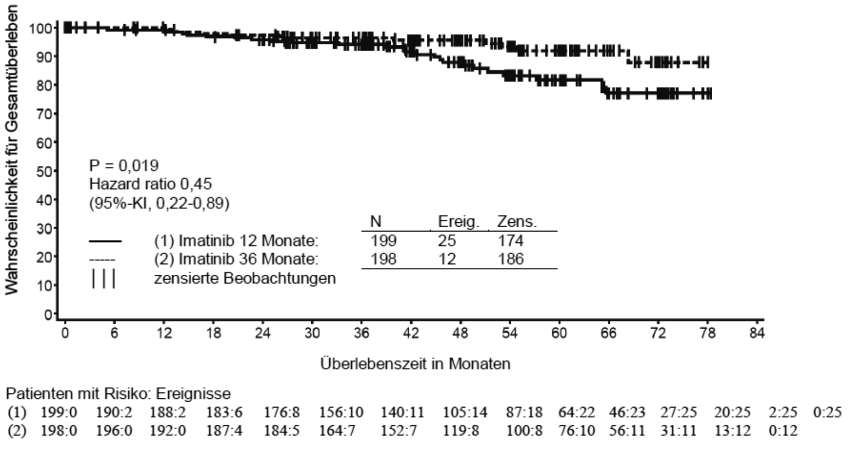


Abbildung 2 Kaplan-Meier-Schätzung für das Gesamtüberleben (ITT-Population)



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 ($AUC_{(0-48\,h)}$) aus. Die verbleibende zirkulierende Radioaktivität bestand aus einer Anzahl von Nebenmetaboliten.

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass CYP-3A4 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 (IC_{50} 50 µM) und Fluconazol (IC_{50} 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 µmol) 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.

Pharmakokinetik bei GIST-Patienten
Bei GIST-Patienten war die Exposition im Steady-State 1,5fach höher als bei CML-Patienten bei gleicher Dosierung (400 mg täglich). Auf der Grundlage vorläufiger populationspharmakokinetischer Untersuchungen bei GIST-Patienten gibt es drei Variable (Albumin, Leukozytenzahl und Bilirubin), die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imatinib

haben. Niedrige Albuminspiegel verursachten ebenso wie höhere Leukozytenzahlen eine verminderte Clearance (CL/f). Diese Auswirkungen sind jedoch nicht ausgeprägt genug, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Bei dieser Patientenpopulation können Lebermetastasen möglicherweise zu Leberinsuffizienz und reduzierter Metabolisierung führen.

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/m^2/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/m^2/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/m^2 (täglich nicht mehr als 400 mg) oder einmal täglich 340 mg/m^2 (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 ≥6 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"* (NOAEL) 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 ≤20 mg/kg nicht gefunden. Eine leichte bis mäßige Verminderung der Spermatogenese wurde auch bei Hunden unter oralen Dosen von ≥30 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 ≤20 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 F_1-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 F_1-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 F_1-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 ≥100 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 Enzephalozele 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:
Natriumstearylfumarat

Filmüberzug:
Opadry braun 03A565002, bestehend aus
- Hypromellose (E 464)
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
- Talkum (E 553b).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten: 60 Filmtabletten/Flasche 180 Tage.
HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten: 30 Filmtabletten/Flasche 45 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche: Stecken Sie nach jeder Anwendung der Filmtabletten das Wattebällchen wieder in die Flasche, um die Filmtabletten vor mechanischer Schädigung zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Al/Al-Blisterpackung

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 60 Filmtabletten

Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 30 und 90 Filmtabletten

HDPE-Flasche mit kindergesichertem PP/PE-Verschluss und einem Wattebällchen.

Imatinib STADA® 100 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 60 und 120 (2× 60) Filmtabletten.

Imatinib STADA® 400 mg Filmtabletten
Originalpackung mit 30 und 90 (3× 30) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

91040.00.00
91041.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
17. Dezember 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
11. Oktober 2019

10. Stand der Information

April 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin