Imatinib Sandoz 100 mg – Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Imatinib Sandoz 100 mg – Filmtabletten:

Dunkelgelbe bis bräunlich-orange runde bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, gekennzeichnet mit „NVR“ auf der einen Seite und „SA“ mit einer Bruchkerbe zwischen den Buchstaben auf der anderen Seite.
Durchmesser etwa 9.2 mm.

Imatinib Sandoz 400 mg – Filmtabletten:

Dunkelgelbe bis bräunlich-orange annähernd ovale bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, gekennzeichnet mit „400“ auf der einen Seite und einer Bruchkerbe auf der anderen Seite, mit „SL“ auf jeder Seite der Bruchkerbe.
Etwa 19.2 mm lang und 7.7 mm breit.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imatinib Sandoz ist angezeigt zur Behandlung von

- 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.
- Kindern mit Ph+-CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha- Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
- Erwachsenen mit Ph+-CML 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.
- Erwachsenen mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsenen mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

Die Wirkung von Imatinib auf das Ergebnis einer Knochenmarktransplantation wurde nicht untersucht.
Bei Erwachsenen und Kindern mit CML basiert die Wirksamkeit von Imatinib auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und auf dem progressionsfreien Überleben, bei Ph+ ALL und MDS/MPD auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten, bei HES/CEL auf der hämatologischen Ansprechrate, bei nicht resezierbaren und/oder metastasierten DFSP bei Erwachsenen auf den objektiven Ansprechraten. Die Erfahrung mit der Anwendung von Imatinib bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Es 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 muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und malignen Sarkomen vorgenommen werden, soweit zutreffend.

Imatinib Sandoz 100 mg – Filmtabletten:

Für Dosen ab 400 mg (siehe Dosierungsanleitung unten) stehen teilbare Filmtabletten zu 400 mg zur Verfügung.

Imatinib Sandoz 400 mg – Filmtabletten:

Für Dosierungen, die von 400 mg, 600 mg und 800 mg abweichen (siehe Dosierungsanleitung unten), stehen teilbare Filmtabletten zu 100 mg zur Verfügung.
Die verschriebene Dosis ist oral mit einer Mahlzeit und einem großen Glas Wasser einzunehmen, um das Risiko gastrointestinaler Irritationen zu minimieren. Dosen von 400 mg oder 600 mg sind einmal täglich zu verabreichen, während Tagesdosen von 800 mg auf zweimal täglich 400 mg (morgens und abends) aufzuteilen sind.
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 wird 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. Die Suspension ist unmittelbar nach dem vollständigen Zerfall der Tablette(n) einzunehmen.

Dosierung bei Erwachsenen mit CML

Die empfohlene Dosierung von Imatinib beträgt bei erwachsenen Patienten in der Blastenkrise 600 mg/Tag. Die Blastenkrise ist definiert als ≥ 30% Blasten im Blut oder Knochenmark oder dem 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 600 mg auf maximal 800 mg (2-mal 400 mg täglich) bei Patienten in der Blastenkrise kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen des Arzneimittels und bei Fehlen schwerer nicht Leukämie bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufrieden stellende 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 muss 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 schwerer nicht-Leukämie-bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder Verschwinden einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission. Die Patienten müssen nach einer Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden, weil die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen ansteigt.

Dosierung bei Erwachsenen mit Ph+ ALL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL beträgt 600 mg/Tag. Hämatologen, die in der Behandlung dieser Erkrankung erfahren sind, müssen 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 muss 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 ist fortzusetzen, solange der Nutzen für den Patienten andauert.

Dosierung bei DFSP

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

Dosisanpassung auf Grund von Nebenwirkungen

Nichthämatologische 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 solange abgesetzt werden, bis die Bilirubinwerte auf weniger als das 1,5fache und die Transaminasenwerte auf weniger als das 2,5fache der laborspezifischen oberen Normwerte zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Imatinib mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden. Bei Erwachsenen ist 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 zu reduzieren.

Hämatologische Nebenwirkungen

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

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie:

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

krise bei Kindern (Start-dosis 340 mg/m^2)	Thrombozyten < 10 x 10^9/l	(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 ≥ 1 x 10^9/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10^9/l, und dann die Behandlung mit 200 mg/m^2 wieder aufnehmen.
DFSP (Dosierung 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l und / oder Thrombozyten < 50 x 10^9/l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10^9/l und Thrombozyten ≥ 75 x 10^9/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Imatinib. 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10^9/l und / oder Thrombozyten < 50 x 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

Behandlung von Kindern: Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren mit CML und bei Kindern unter 1 Jahr mit Ph+ ALL (siehe Abschnitt 5.1). Die Erfahrung bei Kindern mit MDS/MPD, DFSP und HES/CEL ist sehr begrenzt.Die Sicherheit und Wirksamkeit von Imatinib bei Kindern unter 18 Jahren mit MDS/MPD, DFSP und HES/CEL wurden in klinischen Studien nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende, publizierte Daten werden in Abschnitt 5.1 zusammengefasst, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Leberinsuffizienz: Imatinib wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert. Patienten mit leichten, mäßigen oder schweren Leberfunktionsstörungen muss 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).

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

Niereninsuffizienz: Patienten mit Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten muss 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).

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.

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 Hypericum perforatum (Johan-

niskraut)), kann die Imatinib-Konzentration signifikant verringert werden. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Hypothyreoidismus

Es wurden klinische Fälle von Hypothyreoidismus berichtet bei Patienten nach Thyreoidektomie, die während der Behandlung mit Imatinib eine Levothyroxin-Ersatztherapie erhielten (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten müssen 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 ist zu beachten, 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 muss 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 Personen und bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöht. Daher ist bei Patienten mit kardialen Funktionsstörungen Vorsicht angezeigt.

Patienten mit Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder mit Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte müssen sorgfältig überwacht werden. Alle Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herz-oder Niereninsuffizienz hindeuten, sind zu untersuchen und entsprechend zu behandeln.

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, muss 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 muss 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, müssen 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, müssen 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 Sandoz in Betracht gezogen werden.

Tumor-Lyse-Syndrom

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

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

Laboruntersuchungen

Ein vollständiges Blutbild muss während der Therapie mit Imatinib regelmäßig durchgeführt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einer CML mit Imatinib können eine Neutropenie oder eine Thrombozytopenie auftreten. Das Auftreten dieser Zytopenien im Blut ist jedoch wahrscheinlich vom Stadium der behandelten Erkrankung abhängig und trat häufiger bei Patienten in der akzelerierten Phase der CML oder der Blastenkrise auf als bei Patienten in der chronischen Phase der CML. Wie in Abschnitt 4.2 empfohlen, kann die Behandlung mit Imatinib unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.
Bei Patienten, die Imatinib erhalten, muss die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase) in regelmäßigen Abständen untersucht werden.
Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion scheint die Plasmaexposition von Imatinib höher zu sein als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, möglicherweise auf Grund eines erhöhten Plasmaspiegels von alphasaurem Glycoprotein (AGP), einem Imatinib-bindenden Protein, bei diesen Patienten. Patienten mit Niereninsuffizienz müssen die minimale Anfangsdosis erhalten. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz müssen 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. Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion (einschließlich glomeruläre Filtrationsrate (GFR)) vor Therapiebeginn getestet wird und monatlich während der Therapie mit Imatinib. Besondere Aufmerksamkeit gilt hierbei Patienten mit internen oder externen Risikofaktoren für eine Niereninsuffizienz, einschließlich des gleichzeitigen Gebrauchs von Arzneimitteln, die die GFR beeinflussen (z. B. Diuretika, ACE-Hemmer, Angiotension- Rezeptor-Blocker und nicht-steroide entzündungshemmende Arzneimittel (NSAR)).

Kinder und Jugendliche

Es gibt Fallberichte über Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät unter Imatinib. Die langfristige Auswirkung einer Dauerbehandlung mit Imatinib auf das Wachstum von Kindern ist nicht bekannt. Deshalb wird eine enge Überwachung des Wachstums bei Kindern während der Imatinib-Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib erhöhen können:

Substanzen, welche die Aktivität des Cytochrom-P450-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 CYP3A4-Inhibitor) zeigte sich bei Probanden eine signifikante Erhöhung der Imatinib-Konzentration (Zunahme der mittleren C_{max} und AUC [Area Under the Curve = Fläche unter der Kurve] von Imatinib um 26% bzw. 40%). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib mit Inhibitoren der CYP3A4-Familie.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib vermindern können:

Substanzen, welche die Cytochrom-CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon oder Johanniskraut), können die Imatinib-Konzentration signifikant vermindern. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Die Vorbehandlung mit Mehrfachdosen von 600 mg Rifampicin, gefolgt von einer Einzeldosis von 400 mg Imatinib, führte zu einer Abnahme von C_{max} und $AUC_{(0-\infty)}$ 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 ist zu vermeiden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib verändert werden können

Imatinib erhöht die mittlere C_{max} und AUC von Simvastatin (CYP3A4-Substrat) 2- bzw. 3,5fach, 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, erhö-

hen (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) müssen 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, muss eine klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.
In vitro inhibiert Imatinib die O-Glukuronidierung von Paracetamol mit einem Ki-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 eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Verwendung von Imatinib bei Schwangeren vor. 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 unter Imatinib- Behandlung nicht stillen.

Fertilität

In nicht-klinischen Studien war die Fertilität von männlichen und weiblichen Ratten nicht beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3). Studien mit Patienten, die Imatinib erhalten, und die den Effekt auf die Fertilität und die Gametogenese untersuchen, wurden nicht durchgeführt. Patienten, die während der Behandlung mit Imatinib um ihre Fertilität besorgt sind, müssen 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 muss 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 auf Grund arzneimittelbedingter Neben-

wirkungen 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. Myelo- suppression 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 Bilirubinämie beobachtet. In Anbetracht der begrenzten Sicherheitsdaten sind die bisher berichteten Nebenwirkungen bei Kindern konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil bei Erwachsenen mit Ph+ ALL. In der Sicherheitsdatenbank sind die Informationen für Kinder mit PH+ ALL sehr begrenzt und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken gefunden.
Verschiedene andere Nebenwirkungen wie Pleuraerguss, Aszites, Lungenödem und schnelle Gewichtszunahme mit oder ohne Oberflächenödeme können unter dem Begriff „Flüssigkeitsretention“ zusammengefasst werden. Diese Nebenwirkungen können im Allgemeinen durch ein zeitlich befristetes Absetzen von Imatinib und durch Diuretika und andere geeignete supportive Maßnahmen beherrscht werden. Einige dieser Befunde können jedoch schwer oder lebensbedrohend sein und mehrere Patienten in der Blastenkrise verstarben nach einer komplizierten Krankengeschichte mit Pleuraerguss, Stauungsherzinsuffizienz und Nierenversagen. Es gab keine speziellen sicherheitsrelevanten Befunde in den klinischen Studien bei Kindern.
Nebenwirkungen
Diejenigen Nebenwirkungen, die häufiger als nur in Einzelfällen auftraten, werden im Folgenden gegliedert nach Organsystemen und nach Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen sind folgendermaßen definiert: Sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach ihrer Häufigkeit angegeben, die häufigsten zuerst.
Die Nebenwirkungen und ihre Häufigkeitsangaben in Tabelle 1 basieren auf den wichtigsten Zulassungsstudien.
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[11]
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:	Neutrozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Häufig:	Panzytopenie, fiebrige Neutrozytopenie
Gelegentlich:	Thrombozythämie, Lymphozytopenie, Knochenmarkdepression, Eosinophilie, Lymphadenopathie
Selten:	Hämolytische Anämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Hypokaliämie, verstärkter Appetit, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Dehydration, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie

Selten:	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig:	Schlaflosigkeit
Gelegentlich:	Depression, verminderte Libido, Angstzustände
Selten:	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, Glaskörperhämorrhagie, Retinablutungen, Blepharitis, Makulaödem
Selten:	Katarakt, Glaukom, Papillenödem
Nicht bekannt:	Glaskörperhämorrhagie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Schwindel, Tinnitus, Hörverlust
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz[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[10]*, 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
Selten:	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Verfärbung der Nägel, angioneurotisches Ödem, bläschenförmiges Exanthem, Erythema multiforme,

	leukozytoklastische Vaskulitis, Stevens- Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)
Nicht bekannt:	Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie)*, Lichenoide Keratose*, Lichen planus*, Toxische epidermale Nekrolyse*, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen einschließlich Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerzen[9]
Häufig:	Anschwellen der Gelenke
Gelegentlich:	Gelenk- und Muskelsteifigkeit
Selten:	Muskelschwäche, Arthritis, Rhabdomyolyse/Myopathie
Nicht bekannt:	Avaskuläre Nekrose/Nekrose des Hüftkopfs*, Wachstumsverzögerung bei Kindern*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Nierenschmerzen, Hämaturie, akutes Nierenversagen, erhöhte Miktionsfrequenz
Nicht bekannt:	Chronisches Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Gelegentlich:	Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation, Störungen der Sexualfunktion, Schmerzen der Brustwarzen, Brustvergrößerung, Scrotumödem
Selten:	Hämorrhagisches Corpus luteum/hämorrhagische Ovarialzyste
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Flüssigkeitsretention und periphere Ödeme, Müdigkeit
Häufig:	Schwäche, Fieberzustand, 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] und [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] Muskel- und Skelettschmerzen und ähnliche Ereignisse wurden häufiger bei CML- als bei GIST-Patienten beobachtet.

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

[11] 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).

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 x 10^9/l) und Thrombozytopenien (Thrombozyten < 50 x 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 CML 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 x 10^9/l) und Thrombozytopenie (Thrombozyten < 10 x 10^9/l) bei 3,6% bzw. < 1% der Patienten beobachtet. Die mittlere Dauer der Neutrozytopenie und Thrombozytopenie betrug 2–3 bzw. 3–4 Wochen und konnte im Allgemeinen durch eine Dosisreduktion oder mit einer Behandlungspause von Imatinib beherrscht werden. In seltenen Fällen war jedoch ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Bei Kindern mit CML waren die am häufigsten beobachteten Toxizitäten Grad-3- oder Grad-4-Zytopenien einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Im Allgemeinen treten diese Nebenwirkungen innerhalb der ersten paar Monate der Therapie auf.
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 Bilirubin 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.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 muss der Patient überwacht und eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Im Allgemeinen wurde der Ausgang dieser Fälle als „verbessert“ oder „wiederhergestellt“ berichtet. Folgende Ereignisse wurden für unterschiedliche Dosisbereiche berichtet:

Erwachsene

1200 bis 1600 mg (unterschiedliche Dauer zwischen 1 und 10 Tagen): Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Hautausschlag, Erythem, Ödem, Schwellung, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Abdominalschmerzen, Kopfschmerzen, verminderter Appetit.
1800 bis 3200 mg (bis maximal 3200 mg täglich über 6 Tage): Schwäche, Myalgie, erhöhte Kreatinphosphokinase, erhöhtes Bilirubin, gastrointestinale Schmerzen.
6400 mg (Einzeldosis): In der Literatur wurde ein Fall eines Patienten berichtet, der Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Fieber, Gesichtsschwellung, eine verminderte Zahl der Neutrophilen und erhöhte Transaminasen entwickelte.
8 bis 10 g (Einzeldosis): Erbrechen und abdominelle Schmerzen wurden berichtet.

Kinder und Jugendliche

Ein 3 Jahre alter Junge, der eine Einzeldosis von 400 mg erhalten hatte, entwickelte Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit, und ein weiterer 3 Jahre alter Junge, der eine Dosis von 980 mg erhalten hatte, entwickelte eine Abnahme der Leukozytenzahl und eine Diarrhoe.
Im Falle einer Überdosierung muss der Patient überwacht und eine geeignete supportive Behandlung

durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor,
ATC-Code: L01XE01

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Klinische Studien bei CML

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

Eine große internationale, offene und nicht kontrollierte Phase-II-Studie wurde bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) CML in der Blastenkrise durchgeführt. Darüber hinaus wurden Kinder in zwei Phase-I-Studien (bei Patienten mit CML oder Ph+ akuter Leukämie) und einer Phase II-Studie behandelt.

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

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 (das heißt Verschwinden der Blasten aus Knochenmark und Blut, jedoch keine komplette hämatologische Rekonstitution) oder Wiedereintritt in die chronische Phase der CML. 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 2–3- monatigen Ansprechdauer.

Tabelle 2 Ansprechraten in den CML-Studien an Erwachsenen

	Studie 0102 38-Monatsdaten Myeloische Blastenkrise (n=260)
% der Patienten ($CI_{95\%}$)	
Hämatologische Remission[1]	31% (25,2–36,8)
Komplette hämatologische	8%
Remission (CHR)	
Keine Leukämie mehr nachweisbar (NEL)	

	5%
Wiedereintritt in die chronische Phase (RTC)	18%
Gute zytogenetische Remission[2]	15% (11,2–20,4)
Komplett	7%
(Bestätigt[3])[95% CI]	(2%) [0,6–4,4]
Partiell	8%

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

Kinder: Insgesamt 26 Kinder unter 18 Jahren mit CML in der chronischen Phase (n = 11) oder CML in der Blastenkrise bzw. mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Leukämie (n = 15) wurden in eine Dosis-Eskalationsstudie der Phase I aufgenommen. Es handelte sich um eine Gruppe intensiv vorbehandelter Patienten, von denen 46% zuvor eine Knochenmarktransplantation und 73% eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen erhalten hatten. Die Patienten wurden mit Imatinib-Dosierungen von 260 mg/m^2/Tag (n = 5), 340 mg/m^2/Tag (n = 9), 440 mg/m^2/Tag (n = 7) und 570 mg/m^2/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/m^2/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 das Imatinib-hältige Referenzprodukt 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. chemotherapieinduzierter 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 3) 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 molekularen 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 3) resultierte in einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 93% (147 von 158 auswertbaren Patienten) und in einer guten zytogenetischen Ansprechrate von 90% (19 von 21 auswertbaren Patienten). Die komplette molekulare Ansprechrate betrug 48% (49 von 102 auswertbaren Patienten). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) überschritten konstant 1 Jahr und waren der historischen Kontrolle in zwei Studien (AJP01 und AUS01) überlegen (DFS: $p < 0{,}001$; OS: $p < 0{,}0001$).

Tabelle 3 Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib

Studie ADE10	
Vorphase	DEX 10 mg/m^2 oral, Tage 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., Tage 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathekal, Tag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m^2 oral, Tage 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., Tage 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0.5 h), Tage 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 h) Tag 1; Ara-C 60 mg/m^2. i.v., Tage 22-25, 29-32
Konsolidierungstherapie I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 h), Tage 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 oral, Tage 1-20
Konsolidierungstherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), Tage 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 h), Tage 1-5
Studie AAU02	
Induktionstherapie (de novo Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., Tage 1-3, 15-16; VCR 2 mg Gesamtdosis i.v., Tage 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., Tage 1, 8; Prednison 60 mg/m^2 oral, Tage 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 oral, Tage 1-28; MTX 15 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22
Konsolidierung (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m^2 /12 h i.v.(3 h), Tage 1-4; Mitoxantron 10 mg/m^2 i.v. Tage 3-5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tag 1
Studie ADE04	
Vorphase	DEX 10 mg/m^2 oral, Tage 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., Tage 3-5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1
Induktionstherapie I	DEX 10 mg/m^2 oral, Tage 1-5; VCR 2 mg i.v., Tage 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m^2 i.v., Tage 6-7, 13-14
Induktionstherapie II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 h), Tage 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), Tage 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, Tage 26-46
Konsolidierungstherapie	DEX 10 mg/m^2 oral, Tage 1-5; Vindesin 3 mg/m^2 i.v., Tag 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 h), Tag 1; Etoposid 250 mg/m^2 i.v. (1 h) Tage 4-5; Ara-C 2x2 g/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), Tag 5
Studie AJP01	
Induktionstherapie	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 h), Tag 1; Daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 h), Tag 1-3; Vincristin 1,3 mg/m^2 i.v., Tage 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m^2 /Tag oral
Konsolidierungstherapie	Alternierender Chemotherapiezyklus: Hochdosis-Chemotherapie mit MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), Tag 1, und Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 h), Tage 2-3, über 4 Zyklen
Erhaltung	VCR 1,3 g/m^2 i.v., Tag 1; Prednisolon 60 mg/m^2 oral, Tage 1-5
Studie AUS01	
Induktions- Konsolidierungstherapie	Hyper-CVAD-Regime: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), Tage 1-3; Vincristin 2 mg i.v., Tage 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 h), Tag 4;

	DEX 40 mg/Tag an den Tagen 1-4 und 11-14, alternierend mit MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), Tag 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 h, q 12 h), Tage 2-3 (insgesamt 8 Zyklen)
Erhaltung	VCR 2 mg i.v. monatlich über 13 Monate; Prednisolon 200 mg oral, 5 Tage pro Monat über 13 Monate
Alle Behandlungsregime schließen die Gabe von Steroiden zur ZNS-Prophylaxe ein.	
Ara-C: Cytosinarabinosid; CP: Cyclophosphamid; DEX: Dexamethason; MTX: Methotrexat; 6- MP: 6-Mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: Vincristin; IDA: Idarubicin; i.v.: intravenös	

Kinder: In der Studie I2301 wurde eine Gesamtanzahl von 93 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten (im Alter von 1 bis 22 Jahren) mit Ph+ ALL in eine offene, multizentrische, sequenzielle, nicht-randomisierte Phase-III-Kohortenstudie eingeschlossen und nach einer Induktions- Phase mit Imatinib (340 mg/m^2/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.

Tabelle 4 Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib in der Studie I2301

Konsolidierungsblock 1 (3 Wochen)	VP-16 (100 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m^2 /Tag, i.v.): Tage 1-5 MESNA (360 mg/m /Dosis q3h, x 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 (alters-angepasst): Tag 1 AUSSCHLIESSLICH Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tag 8, 15
Konsolidierungsblock 2 (3 Wochen)	Methotrexat (5 g/m^2 über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m^2 bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tag 1 ARA-C (3 g/m^2 /Dosis q 12 h x 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/m^2 /Tag, i.v.): Tage 1, 8, und 15 DAUN (45 mg/m^2 /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m^2 /Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m^2 /Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21
Intensivierungsblock 1 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m^2 über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m^2 bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 and 17 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 CPM (300 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 MESNA (150 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, i.m.): Tag 44
Reinduktionsblock 2 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15 DAUN (45 mg/m^2 /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m^2 /Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m^2, i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m^2 /Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21
Intensivierungsblock 2 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m^2 über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m^2 bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17

	Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 CPM (300 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 MESNA (150 mg/m^2 /Tag, i.v.): Tage 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m^2, i.m.): Tag 44
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 1–4	MTX (5 g/m^2 über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m^2 bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m2 i.v. or p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 8-28 Methotrexat (20 mg/m^2/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, i.v.): Tage 29-33 CPM (300 mg/m^2, i.v.): Tage 29-33 MESNA i.v. Tage 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 34-43
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklus 5	Kraniale Bestrahlung (nur Block 5) 12 Gy in 8 Fraktionen für alle Patienten mit CNS1 und CNS2 bei der Diagnose 18 Gy in 10 Fraktionen für Patienten mit CNS3 bei der Diagnose VCR (1,5 mg/m^2/Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 11-56 (Zurückhalten von 6-MP während der Tage 6-10 mit kranialer Bestrahlung beginnend an Tag 1 von Zyklus 5. Beginn mit 6-MP am ersten Tag nach Beendigung der kranialen Bestrahlung.) Methotrexat (20 mg/m^2/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/Tag, p.o.): Tage 1-56 Methotrexat (20 mg/m^2/Woche, p.o.): Tage 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor, VP-16 = Etoposid, MTX = Methotrexat, i.v. = intravenös, s.c. = subkutan, i.th. = intrathekal, p.o. = oral, i.m. = intramuskulär, ARA-C = Cytarabin, CPM = Cyclophosphamid, VCR = Vincristin, DEX = Dexamethason, DAUN = Daunorubicin, 6-MP = 6-Mercaptopurin, E.Coli L-ASP = L- Asparaginase, PEG-ASP = PEG Asparaginase, MESNA= Natrium-2-mercapto- ethansulfonat, iii = oder bis MTX-Spiegel < 0,1 µM ist, q6h = alle 6 Stunden, Gy= Gray

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.

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. Über weitere 24 Patienten mit MDS/MPD wurde in 13 Publikationen berichtet. 21 Patienten erhielten Imatinib in einer Dosierung von täglich 400 mg, während die anderen drei Patienten niedrigere Dosen erhielten. Bei elf Patienten wurde eine PDGFR-Genumlagerung entdeckt. 9 von Ihnen erzielten eine

CHR und ein Patient eine PHR. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 2 und 79 Jahren. Nach der aktualisierten Information in einer kürzlich erschienenen Publikation wurde gezeigt, dass all diese Patienten in der zytogenetischen Remission verblieben sind (Dauer 32-28 Monate). Dieselbe Publikation berichtete über Langzeit- Folgedaten von 12 MDS/MPD-Patienten mit PDGFR- Genumlagerung (5 Patienten aus der Studie B2225). Diese Patienten erhielten Imatinib über median 47 Monate (24 Tage – 60 Monate). Bei 6 von diesen Patienten beträgt der Follow-up jetzt mehr als 4 Jahre. Elf Patienten erzielten eine schnelle CHR; bei zehn verschwanden die zytogenetischen Anomalien komplett und es trat eine Verminderung oder ein Verschwinden der Fusionstranskripte ein, gemessen mittels RT-PCR. Hämatologische und zytogenetische Remissionen wurden über einen medianen Zeitraum von 49 (19-60) Monaten bzw. 47 (16-59) Monaten aufrechterhalten. Das Gesamtüberleben liegt bei 65 (25-234) Monaten seit Diagnosestellung. Bei Gabe von Imatinib an Patienten ohne genetische Translokation wird generell keine Verbesserung erzielt.
Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MDS/MPD. In 4 Publikationen wurde über 5 Patienten mit MDS/MPD in Zusammenhang mit PDGFR- Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 3 Monaten bis 4 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 92,5 bis 340 mg/m^2 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 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 beim Herzen, Nervensystem, Haut-/Unterhautzellgewebe, Atemwege/Brustraum/Mediastinum, Skelettmuskulatur/Bindegewebe/Gefäße und Gastrointestinaltrakt.
Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit HES/CEL. In 3 Publikationen wurde über 3 Patienten mit HES und CEL in Zusammenhang mit PDGFR- Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 2 bis 16 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 300 mg täglich oder in Dosen von 200 bis 400 mg/m^2 täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, komplettes zytogenetisches und/oder komplettes molekulares Ansprechen.

Klinische Studien bei DFSP

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) bei 12 Patienten mit DSFP durchgeführt, die mit täglich 800 mg Imatinib behandelt wurden. Das Alter der DFSP- Patienten betrug 23-75 Jahre; das DFSP war zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie metastasiert mit lokalen Rezidiven nach initialer chirurgischer Resektion und wurde als nicht behandelbar durch weitere chirurgische Resektionen beurteilt. Der primäre Wirksamkeitsnachweis beruhte auf objektiven Ansprechraten. Von den 12 eingeschlossenen Patienten sprachen 9 an, ein Patient komplett und 8 teilweise. Drei der Patienten mit teilweisem Ansprechen wurden nach anschließender Operation als krankheitsfrei eingestuft. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie B2225 betrug 6,2 Monate bei einer maximalen Behandlungsdauer von 24,3 Monaten. Über weitere 6 DFSP-Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde in 5 publizierten Fallberichten berichtet; ihr Alter betrug 18 Monate bis 49 Jahre. Die erwachsenen Patienten, über die in der publizierten Literatur berichtet wird, wurden mit täglich 400 mg (4 Fälle) oder 800 mg (1 Fall) Imatinib behandelt. Fünf Patienten sprachen an, 3 vollständig und 2 teilweise. Die mediane Behandlungsdauer lag in der publizierten Literatur zwischen 4 Wochen und mehr als 20 Monaten. Die Translokation t(17:22)[(q22:q13)] oder ihr Genprodukt waren bei fast allen Patienten, die auf die Imatinib- Behandlung ansprachen, vorhanden.
Es gibt keine kontrollierten Studien mit Kindern und Jugendlichen mit DFSP. In 3 Publikationen wurde über 5 Patienten mit DFSP und PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Die Altersspanne dieser Patienten reichte vom Neugeborenen bis 14 Jahre und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 400 bis 520 mg/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 die Gleichgewichtskonzentrationen (Steady-State) erreicht wurden.

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass CYP3A4 das wesentliche humane P450 Enzym für die Biotransformation von Imatinib darstellt. Aus einer Reihe potenzieller Begleitmedikationen (Paracetamol, Aciclovir, Allopurinol, Amphotericin, Cytarabin, Erythromycin, Fluconazol, Hydroxyharnstoff, Norfloxacin, Penicillin V) zeigten nur Erythromycin (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 Ki-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 (Ki = 34,7 µM) den Metabolismus von Paclitaxel. Dieser Ki-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 1,5–2,5fache.

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 geschlechtspezifischen 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 1,7fachen 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 Nekrose 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 F1-Generation war in der gleichen Dosisgruppe das gemittelte Körpergewicht von der Geburt bis zur versuchsgemäßen Tötung der Tiere reduziert und die Anzahl der Jungtiere, die den Zeitpunkt der Ablösung des Präputiums erreichten, war leicht vermindert. Die Fertilität der F1-Generation war nicht beeinträchtigt, während eine erhöhte Anzahl von Resorptionen der Feten und eine verminderte Zahl von lebensfähigen Feten bei der Gruppe mit 45 mg/kg/Tag beobachtet wurden. Der „No Observed Effect Level“ (NOEL) betrug sowohl für die Muttertiere als auch für die F1-Generation 15 mg/kg/Tag (ein Viertel der maximalen Dosis beim Menschen von 800 mg).

Imatinib war teratogen bei Ratten, wenn es während der Organogenese in Dosen von ≥ 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 2fachen 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 2fachen 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. 0,3fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag bei Erwachsenen und (auf der Grundlage der AUC) dem 0,4fachen 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. 1fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag und (auf der Grundlage der AUC) dem 1,2fachen 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:
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon Typ A
Hypromellose
Magnesiumstearat
hochdisperses Siliciumdioxid (wasserfrei)
Tablettenfilm:
Eisenoxid, rot (E 172)
Eisenoxid, gelb (E 172)
Macrogol 4000
Talkum
Hypromellose

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Imatinib Sandoz 100 mg – Filmtabletten:
PVC/Aluminium-Blisterverpackungen PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterverpackungen
Packungen mit 60 oder 120 Filmtabletten.
Imatinib Sandoz 400 mg – Filmtabletten:
PVC/PE/PVDC/Aluminium-Blisterverpackungen
Packungen mit 10, 30 oder 90 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

Sandoz GmbH,
6250 Kundl,
Österreich

8. Zulassungsnummer

136773

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

9. Februar 2016

10. Stand der Information

Juni 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten