

Frau
Dr. med. Cornelia Muster
Fachärztin für Musterkrankheiten
Musterweg 9
99999 Musterstadt

08. Dezember 2006

Kongestive Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion bei Patienten unter Glivec®-Behandlung

Sehr geehrte Frau Dr. Muster,

in Abstimmung mit der europäischen und nationalen Arzneimittelbehörde wendet sich Novartis heute an Sie, um über einen in Nature Medicine¹ zu Glivec® (Imatinib) erschienenen Artikel zu informieren, der auch Gegenstand der Berichterstattung in den Medien war. Da Ihre Patienten möglicherweise Fragen hierzu haben, möchten wir Ihnen mit diesem Schreiben eine Übersicht über die verfügbaren Informationen geben.

In diesem Artikel berichteten die Autoren über 10 Patienten, die unter der Therapie mit Imatinib eine schwere kongestive Herzinsuffizienz und eine linksventrikuläre Dysfunktion entwickelten. Die ergänzende Anamneseerhebung zeigte, dass die meisten Patienten vorbestehende Begleiterkrankungen wie z.B. Hypertonie, Diabetes mellitus und koronare Herzkrankheit aufwiesen sowie zusätzlich mit anderen Medikamenten behandelt wurden. Im gleichen Artikel wird auch berichtet, dass Mäuse unter einer Imatinib-Behandlung eine linksventrikuläre kontraktile Dysfunktion entwickelten und dass Imatinib auch Zelltod in isolierten Kardiomyozyten induziert. Die Autoren deuten an, dass die Entwicklung einer kardialen Dysfunktion mit der Inhibierung der Abl-Kinase zusammenhängen könnte, die eine Stressantwort in den Kardiomyozyten auslöst und den Zelltod induziert.

Nach der Veröffentlichung dieses Artikels hat Novartis alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien und Spontanberichten weiter ausgewertet. Die Häufigkeit von Herzinsuffizienz in den klinischen Studien steht in Übereinstimmung mit den Angaben in der aktuell gültigen Fachinformation. Dort wird im Abschnitt 4.8 (Nebenwirkungen) das Auftreten einer Herzinsuffizienz als "gelegentlich" (mit einer Häufigkeit > 0,1% bis ≤ 1% bei mit Glivec behandelten Patienten) aufgeführt. Die meisten Patienten, bei denen eine Herzinsuffizienz berichtet wurde, wiesen auch andere Begleiterkrankungen und Risikofaktoren wie z.B. eine vorbestehende Herzerkrankung und fortgeschrittenes Alter auf.

In einer internationalen Phase-III-Studie an 1106 Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase wurden schwere Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Dysfunktion bei 0,7% der mit Glivec behandelten Patienten beobachtet im Vergleich zu 0,9% der Patienten, die mit einer Kombination aus Interferon-alpha und Cytosin-Arabinosid behandelt wurden.

Auf der Basis der oben genannten relevanten Angaben wurde die Fachinformation² aktualisiert und der folgende Hinweis in Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) aufgenommen:

"Patienten mit Herzerkrankungen oder Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz sollten sorgfältig überwacht werden. Alle Patienten mit Anzeichen oder Symptomen, die auf eine Herzinsuffizienz hindeuten, sollten untersucht und entsprechend behandelt werden."

Novartis wird weiterhin die Zulassungsbehörden umgehend über alle neuen Informationen zur Sicherheit von Glivec in Kenntnis setzen. Dies schließt auch alle weiteren Untersuchungsergebnisse zur Kardiotoxizität mit ein.

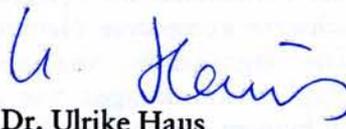
Novartis bittet alle Ärzte und Apotheker, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Glivec auch weiterhin zu berichten.

Für Rückfragen steht Ihnen unser InfoService unter der Nummer 01802 23 23 00 zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen
Novartis Pharma GmbH



Dr. Susanne Schaffert
Leiterin Geschäftseinheit Onkologie



Dr. Ulrike Haus
Leiterin Klinische Forschung Onkologie

¹ Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R et al. Nature Medicine 12, 908-916, 2006: Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate

² Fachinformation Glivec® Stand November 2006

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Glivec® 100 mg Filmtabletten
Glivec® 400 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Glivec 100 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).

Glivec 400 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Glivec 100 mg Filmtabletten

Dunkelgelbe bis braun-orange runde Filmtablette, gekennzeichnet mit „NVR“ auf der einen und „SA“ auf der anderen Seite. Auf der mit „SA“ gekennzeichneten Seite befindet sich zusätzlich eine Bruchkerbe.

Glivec 400 mg Filmtabletten

Dunkelgelbe bis braun-orange ovaloide, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten. Auf der einen Seite ist „NVR“ und auf der anderen Seite „SL“ eingeprägt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Glivec ist angezeigt zur Behandlung von

- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird (zur Behandlung von Kindern siehe Abschnitt 4.2).
- Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise (zur Behandlung von Kindern siehe Abschnitt 4.2).
- Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie.
- Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie.
- Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor).
- Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilen Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR α -Umlagerung.

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

Weiterhin ist Glivec angezeigt zur Behandlung

- c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.
- Erwachsener mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsener mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

Bei Erwachsenen und Kindern mit CML basiert die Wirksamkeit von Glivec 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 Ansprechrates und bei GIST und DFSP auf den objektiven Ansprechraten. Die Erfahrung mit der Anwendung von Glivec bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Außer für neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben bei diesen Erkrankungen belegen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

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

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Filmtabletten zu schlucken, können die Tabletten in einem Glas Mineralwasser oder Apfelsaft suspendiert werden. Die erforderliche Anzahl Tabletten sollte in eine angemessene Menge des Getränks (etwa 50 ml für eine 100-mg-Tablette und 200 ml für eine 400-mg-Tablette) gegeben und die Mischung mit einem Löffel umgerührt werden. Die Suspension soll unmittelbar nach dem vollständigen Zerfall der Tablette(n) eingenommen werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit CML

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

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

Die empfohlene Dosierung von Glivec beträgt bei Patienten in der Blastenkrise 600 mg/Tag. Die Blastenkrise ist definiert als $\geq 30\%$ Blasten im Blut oder Knochenmark oder dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung außer einer Hepatosplenomegalie.

Dauer der Behandlung: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Glivec bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht.

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

Dosierung bei Kindern mit CML

Die Dosierung bei Kindern sollte auf Basis der Körperoberfläche vorgenommen werden (mg/m^2). Für Kinder in der chronischen Phase der CML bzw. weiter fortgeschrittenen Stadien der CML wird eine tägliche Dosis von $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf täglich $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden) bei Kindern kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen des Arzneimittels und bei Fehlen nicht-Leukämie-bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder 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 Ph+ ALL

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

Behandlungsschema: Auf Basis der vorliegenden Daten wurde gezeigt, dass Glivec 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 Glivec-Therapie kann je nach dem ausgewählten Behandlungsschema variieren, aber längere Expositionen von Glivec haben im Allgemeinen bessere Ergebnisse erbracht.

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

Dosierung bei MDS/MDP

Die empfohlene Dosierung von Glivec bei Patienten mit MDS/MPD beträgt 400 mg/Tag.

Dauer der Behandlung: In der einzigen bisher durchgeführten klinischen Studie wurde die Behandlung mit Glivec 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 Glivec bei 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.

Dosierung bei GIST

Die empfohlene Dosierung von Glivec bei Patienten mit nicht resezierbaren und/oder metastasierten malignen GIST beträgt 400 mg/Tag.

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

Es sind zurzeit keine Daten verfügbar, die eine spezielle Dosierungsempfehlung bei GIST-Patienten mit vorhergehender gastrointestinaler Resektion unterstützen. Die Mehrzahl der Patienten (98 %) in der klinischen Studie (siehe Abschnitt 5.2) hatte eine vorhergehende Resektion. Bei allen Patienten in der Studie lagen mindestens zwei Wochen zwischen der Resektion und der ersten Glivec-Gabe; es können jedoch keine zusätzlichen Empfehlungen auf Grund dieser Studie gegeben werden.

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

Dosierung bei DFSP

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

Dosisanpassung auf Grund von Nebenwirkungen

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen

Wenn sich mit Glivec 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 3fache oder wenn Erhöhungen der Lebertransaminasen diesen Wert um mehr als das 5fache überschreiten, muss Glivec 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 Glivec mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden. Bei Erwachsenen sollte

die Dosis von 400 mg auf 300 mg bzw. von 600 mg auf 400 mg bzw. von 800 mg auf 600 mg und bei Kindern von 340 mg auf 260 mg/m²/Tag reduziert werden.

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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopp der Behandlung mit Glivec bis ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Glivec in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
CML in der chronischen Phase, MDS/MPD und GIST (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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopp der Behandlung mit Glivec bis ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 75 x 10⁹/l 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Glivec in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10⁹/l und/oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 300 mg Glivec 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopp der Behandlung mit Glivec bis ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Glivec in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10⁹/l und/oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 260 mg/m² Glivec wieder aufnehmen.
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise und Ph+ ALL (Startdosis 600 mg)	ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l und/oder Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 Glivec-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 Glivec so lange unterbrechen, bis ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/l$, und dann die Behandlung mit 300 mg wieder aufnehmen.
CML in der akzele-rierten Phase und in der Blastenkrise bei Kindern (Startdosis 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten < $10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 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 Glivec-Dosis auf 260 mg/m². 3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 200 mg/m². 4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Glivec so lange unterbrechen, bis ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 20 \times 10^9/l$, und dann die Behandlung mit 200 mg/m² wieder aufnehmen.
DFSP (Dosierung 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten < $50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopp der Behandlung mit Glivec bis ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Glivec. 3. Bei Wiederauftreten von ANC < $1,0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten < $50 \times 10^9/l$ Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 400 mg Glivec wieder aufnehmen.
^a Auftreten nach mindestens 1-monatiger Behandlung		

Behandlung von Kindern: Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren mit CML (siehe Abschnitt 5.1). Die Erfahrung bei Kindern mit Ph+ ALL ist begrenzt und bei Kindern mit MDS/MPD und DFSP sehr begrenzt. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern oder Jugendlichen mit GIST und HES/CEL.

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

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: Da die renale Clearance von Imatinib vernachlässigbar ist, ist eine Abnahme der Clearance von ungebundenem Imatinib bei Patienten mit Niereninsuffizienz nicht zu erwarten. Patienten mit leichter oder mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = 20-59 ml/min) sollte die empfohlene Mindestdosis von 400 mg als Anfangsdosis gegeben werden. Obwohl nur sehr begrenzte Informationen zur Verfügung stehen, können Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance = < 20 ml/min) oder unter Dialyse ebenfalls mit derselben Dosis von 400 mg beginnen. Bei diesen Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosis kann reduziert werden, falls sie nicht vertragen wird, oder im Falle fehlender Wirksamkeit erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Glivec gemeinsam mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, können Wechselwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Imatinib und Arzneimitteln, die die Aktivität von CYP3A4 induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital oder Johanniskraut), kann die Imatinib-Konzentration signifikant verringert werden. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Daher soll die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Glivec wird hauptsächlich über die Leber metabolisiert und nur 13 % werden über die Nieren ausgeschieden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (leicht, mäßig oder schwer) müssen das periphere Blutbild und die Leberenzyme sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.8 und 5.2). Es sollte beachtet werden, dass GIST-Patienten Lebermetastasen haben können, die zu einer Funktionseinschränkung der Leber führen können.

Wenn Imatinib bei Ph+ ALL-Patienten mit hoch dosierten Chemotherapie-Schemata kombiniert wird, kann eine vorübergehende Lebertoxizität in Form einer Erhöhung der Transaminasenwerte und einer Hyperbilirubinämie beobachtet werden. Die Überwachung der Leberfunktion sollte dann erwogen werden, wenn Imatinib mit Chemotherapieschemata kombiniert wird, die bekanntermaßen eine Leberfunktionsstörung hervorrufen können (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Bei etwa 2,5 % der Patienten mit neu diagnostizierter CML wurde nach Einnahme von Glivec über das Auftreten einer schweren Flüssigkeitsretention (Pleura-Erguss, Ödem, Lungenödem, Aszites, oberflächliches Ödem) berichtet. Es wird daher das regelmäßige Wiegen der Patienten dringend empfohlen. Eine unerwartete schnelle Gewichtszunahme muss sorgfältig untersucht und soweit erforderlich müssen eine geeignete unterstützende Behandlung und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden. In klinischen Studien war die Häufigkeit dieser Ereignisse bei älteren Patienten und bei Patienten mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte erhöht. Daher ist bei Patienten mit kardialen Funktionsstörungen Vorsicht angezeigt.

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

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

Myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen mit PDGFR-Genumlagerungen können von hohen Werten eosinophiler Granulozyten begleitet sein. Daher sollten vor der Gabe von Imatinib die Untersuchung durch einen Kardiologen, die Aufnahme eines Echokardiogramms und die Bestimmung von Serum-Troponin bei Patienten mit HES/CEL sowie mit MDS/MPD in Verbindung mit hohen Eosinophilen-Werten erwogen werden. Wenn einer der Befunde anormal ist, sollten eine weitere Untersuchung durch einen Kardiologen sowie zu Beginn der Therapie prophylaktisch die gleichzeitige Gabe von systemischen Steroiden (1–2 mg/kg) über ein bis zwei Wochen gemeinsam mit Imatinib erwogen werden.

In der klinischen GIST-Studie wurden sowohl gastrointestinale als auch intratumorale Blutungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Ausgehend von den verfügbaren Daten wurden keine Risikofaktoren (z. B. Tumorgröße, Tumorlokalisation, Gerinnungsstörungen) dafür gefunden, dass Patienten mit GIST einem höheren Risiko für eine der beiden Blutungsarten ausgesetzt sind. Da eine erhöhte Gefäßversorgung und Blutungswahrscheinlichkeit Teil der Eigenschaften und des klinischen Verlaufs von GIST sind, sollten bei allen Patienten Standardvorgehensweisen und Maßnahmen für die Überwachung und Behandlung von Blutungen angewendet werden.

Laboruntersuchungen

Ein vollständiges Blutbild muss während der Therapie mit Glivec regelmäßig durchgeführt werden. Bei der Behandlung von Patienten mit einer CML mit Glivec 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 Glivec unterbrochen oder die Dosis reduziert werden.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib erhöhen können:

Substanzen, welche die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 hemmen (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin), 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 Glivec mit Inhibitoren der CYP3A4-Familie.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib vermindern können:

Substanzen, welche die Cytochrom-CYP3A4-Aktivität induzieren, können den Metabolismus von Imatinib erhöhen und die Plasmakonzentrationen von Imatinib vermindern. Komedikationen, die CYP3A4 induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital 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 Glivec, führte zu einer Abnahme von C_{max} und $AUC_{(0-\infty)}$ um mindestens 54 % und 74 % der entsprechenden Werte ohne Rifampicin-Behandlung. Die gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Glivec 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 Glivec mit CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z. B. Ciclosporin oder Pimozid) muss daher mit Vorsicht erfolgen. Glivec kann die Plasmakonzentration von anderen Substanzen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, erhöhen (z. B. Triazol-Benzodiazepine, Kalziumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ, bestimmte HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren wie die Statine etc.).

Da Warfarin durch CYP2C9 metabolisiert wird, sollten Patienten, die eine Antikoagulation benötigen, niedermolekulares oder Standardheparin erhalten.

In vitro inhibiert Glivec die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 bei den gleichen Konzentrationen, die auch die CYP3A4-Aktivität hemmen. Die systemische Exposition gegenüber Substraten von CYP2D6 ist daher möglicherweise bei gleichzeitiger Gabe von Glivec erhöht. Es wurden jedoch keine speziellen Studien durchgeführt und Vorsicht ist geboten.

In vitro inhibiert Glivec die O-Glukuronidierung von Paracetamol (K_i -Wert: 58,5 micromol/l im therapeutischen Bereich). Daher ist Vorsicht geboten, wenn Glivec und Paracetamol gleichzeitig gegeben werden, besonders bei hohen Dosen von Paracetamol.

Bei Patienten, die nach Thyreoidektomie Levothyroxin erhalten, kann die Plasmakonzentration von Levothyroxin bei gleichzeitiger Gabe von Glivec 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 Glivec 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 Glivec in Kombinationen besondere Vorsicht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Imatinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben jedoch eine Reproduktionstoxizität gezeigt (vgl. Abschnitt 5.3) und das potenzielle Risiko für den Fetus ist nicht bekannt. Glivec darf nicht während der Schwangerschaft verwendet 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. Frauen im gebärfähigen Alter, die Glivec erhalten, muss zu einer wirksamen Kontrazeption während der Behandlung geraten werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Imatinib in die Muttermilch übertritt. Bei Tieren wurden Imatinib und/oder seine Metaboliten in deutlichem Umfang mit der Milch ausgeschieden; daher dürfen Frauen unter einer Behandlung mit Glivec ihre Kinder nicht stillen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch müssen Patienten darüber informiert werden, dass bei ihnen unerwünschte Wirkungen wie Schwindel oder verschwommenes Sehen während der Behandlung mit Imatinib auftreten können. Daher sollte das Autofahren oder das Bedienen von Maschinen mit Vorsicht erfolgen.

4.8 Nebenwirkungen

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

In den klinischen Studien bei CML wurde ein Behandlungsabbruch auf Grund Arzneimittelbedingter Nebenwirkungen bei 2,4 % der neu diagnostizierten Patienten, bei 4 % der Patienten in der späten chronischen Phase nach Versagen von Interferon, bei 4 % der Patienten in der akzelerierten Phase nach Versagen von Interferon und bei 5 % der Patienten in der Blastenkrise nach Versagen von Interferon beobachtet. Bei GIST wurde die Gabe der Studienmedikation bei 4 % der Patienten auf Grund von Arzneimittelbedingten Nebenwirkungen unterbrochen.

Die Nebenwirkungen waren bei allen Indikationen mit zwei Ausnahmen vergleichbar. Myelosuppression trat bei CML-Patienten häufiger auf als bei GIST. Dies ist wahrscheinlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. In der klinischen Studie zu 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 ($\geq 10\%$) 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 Glivec-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.

Verschiedene andere Nebenwirkungen wie Pleura-Erguss, 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 Glivec 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 Pleura-Erguss, 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 ($> 1/100, \leq 1/10$); gelegentlich ($> 1/1.000, \leq 1/100$), selten ($\leq 1/1.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Sepsis, Pneumonie, Herpes simplex, Herpes zoster, Infektionen der oberen Atemwege, Gastroenteritis		
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Tumorhämorrhagie, Tumornekrose	
Erkrankungen des Blutes und	Neutrozytopenie,	Fiebrige Neutrozyto-	Panzytopenie, Knochenmark-		

des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Anämie	penie	depression		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Dehydration, Hyperurikämie, Hypokaliämie, verstärkter Appetit, verminderter Appetit, Gicht, Hypophosphatämie	Hyperkaliämie, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Beklemmungen, verminderte Libido	Verwirrung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit, Geschmacksstörungen, Parästhesie, Schlaflosigkeit	Zerebrale Blutungen, Synkope, periphere Neuropathie, Hypästhesie, Schläfrigkeit, Migräne, Gedächtnisschwäche	Zerebrales Ödem, erhöhter intrakranieller Druck, Konvulsionen	
Augenerkrankungen		Konjunktivitis, vermehrter Tränenfluss, verschwommenes Sehen	Augenreizung, Bindehautblutung, trockene Augen, Augenhöhlenödem	Makulaödem, Papillenödem, Retinablutungen, Glaskörperhämmorrhagie, Glaukom	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel, Tinnitus		
Herz-erkrankungen			Herzinsuffizienz, Lungenödem, Tachykardie	Perikarderguss, Perikarditis, Herztamponade	
Gefäß-erkrankungen			Hämatom, Hypertonie, Hypotonie, Erröten, peripheres Kältegefühl	Thrombose, Embolie	Anaphylaktischer Schock
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Dyspnoe	Pleura-Erguss, Husten, Rachen- und Kehlkopfschmerzen, akute respiratorische Insuffizienz (1)	Lungenfibrose, interstitielle Pneumonie	
Erkrankungen	Übelkeit,	Gebläther	Blutungen im	Kolitis,	

des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Abdominalschmerzen	Bauch, Flatulenz, Verstopfung, Magen- und Speiseröhrenreflux, Mundulzera	Gastrointestinaltrakt, Meläna, Aszites, Magengeschwür, Gastritis, Aufstoßen, Mundtrockenheit, Pankreatitis	Divertikulitis, Ileus, Darmobstruktion, gastrointestinale Perforation (2)	
Leber- und Gallenerkrankungen		Erhöhte Leberenzyme	Gelbsucht, Hepatitis, Hyperbilirubinämie	Leberversagen, Lebernekrose (3)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Periorbitale Ödeme, Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag	Gesichtsödem, Augenlidödem, Pruritus, Erythem, trockene Haut, Alopezie, nächtliches Schwitzen	Petechien, Kontusion, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, Brüchigwerden der Nägel, Photoempfindlichkeit, Purpura, Hypotrichose, Cheilitis, Hyper- und Hypopigmentation der Haut, Psoriasis, exfoliative Dermatitis und bullöser Hautausschlag	Angioödem, bläschenförmiges Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Schmerzen der Skelettmuskulatur einschließlich Arthralgie	Anschwellen der Gelenke	Ischiasbeschwerden, Gelenk- und Muskelsteifigkeit	Aseptische Nekrose der Knochen, hauptsächlich im Femurkopf	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Nierenversagen, Nierenschmerzen, erhöhte Miktionsfrequenz, Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie, Brustvergrößerung, Skrotumödem, Menorrhagie, Schmerzen der Brustwarzen,		

			Störungen der Sexualfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention und periphere Ödeme, Ermüdung	Fieberzustand, Schwäche, Schüttelfrost	Unpässlichkeit, Blutung	Generalisierte Ödeme des Unterhautgewebes (Anasarka)	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhte Werte für alkalische Phosphatase, Kreatinin, Kreatinphosphokinase und Laktatdehydrogenase im Blut, Gewichtsverlust		

(1) Es wurden tödliche Fälle bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen ernsten klinischen Begleitzuständen berichtet.

(2) Es wurden einige tödliche Fälle von gastrointestinaler Perforation berichtet.

(3) Es wurden einige tödliche Fälle von Lebernekrose berichtet.

Veränderungen der Laborwerte

Blutbild

Bei CML traten Zytopenien und dabei besonders Neutrozytopenien und Thrombozytopenien in allen Studien auf, mit Hinweis auf eine höhere Häufigkeit bei hohen Dosen von ≥ 750 mg (Phase-I-Studie). Das Vorkommen von Zytopenien war jedoch ebenfalls deutlich vom Stadium der Erkrankung abhängig, wobei die Häufigkeit von Grad 3- oder 4-Neutrozytopenien ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) und Thrombozytopenien (Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$) in der Blastenkrise und der akzelerierten Phase 4- bis 6-mal höher (59–64 % und 44–63 % für Neutrozytopenie bzw. Thrombozytopenie) war als bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase (16,7 % Neutrozytopenie und 8,9 % Thrombozytopenie). Bei neu diagnostizierten Patienten in der chronischen Phase der CML wurden eine Grad 4-Neutrozytopenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) und Thrombozytopenie (Thrombozyten $< 10 \times 10^9/l$) bei 3,6 % bzw. < 1 % der Patienten beobachtet. Die mittlere Dauer der Neutrozytopenie und Thrombozytopenie betrug 2–3 bzw. 3–4 Wochen und konnte im Allgemeinen durch eine Dosisreduktion oder mit einer Behandlungspause von Glivec 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.

Bei Patienten mit 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.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit Dosen von über 800 mg ist begrenzt. Über einzelne Fälle einer Glivec-Überdosierung wurde berichtet.

Ein Patient mit myeloischer Blastenkrise, der versehentlich 1.200 mg Glivec über 6 Tage einnahm, entwickelte eine Serumkreatininerhöhung Grad 1, einen Aszites Grad 2, erhöhte Lebertransaminasenspiegel Grad 2 und eine Grad 3-Erhöhung des Bilirubins. Die Behandlung wurde vorübergehend unterbrochen und es kam innerhalb einer Woche zu einer kompletten Normalisierung der Veränderungen. Die Behandlung wurde mit einer Dosis von 400 mg wieder aufgenommen, ohne dass erneut Probleme auftauchten. Ein weiterer Patient entwickelte schwere Muskelkrämpfe, nachdem er sechs Tage lang täglich 1.600 mg Glivec eingenommen hatte. Nach Unterbrechung der Behandlung verschwanden die Muskelkrämpfe vollständig. Die Behandlung wurde daraufhin wieder aufgenommen.

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protein-Tyrosinkinase-Inhibitor;
ATC-Code: L01XX28.

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

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

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

Klinische Studien bei CML

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

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

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

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

Insgesamt wurden 1.106 Patienten randomisiert, 553 in jeden Arm. Die beiden Arme waren hinsichtlich der Ausgangsprofile der Patienten gut ausbalanciert. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (18–70 Jahre), wobei 21,9 % ≥ 60 Jahre waren. 59 % waren männlich und 41 % weiblich; 89,9 % waren Kaukasier und 4,7 % Farbige. Fünf Jahre nach Einschluss des letzten Patienten betrug die mediane Dauer bei der First-line-Therapie 60 Monate im Glivec-Arm bzw. 8 Monate im IFN-Arm. Die mediane Dauer bei der Second-line-Therapie mit Glivec betrug 45 Monate. Bei Patienten unter First-line-Therapie mit Glivec lag die durchschnittlich verabreichte Tagesdosis insgesamt bei 389 ± 71 mg. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Progression wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise, Tod, Verlust CHR oder MCyR oder, bei Patienten, die keine CHR erreichten, ein Anstieg der Leukozytenzahl trotz geeigneter therapeutischer Maßnahmen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind gute zytogenetische Remission, hämatologische Remission, molekulare

Remission (Ermittlung der minimalen residualen Erkrankung), Zeit bis zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Überlebenszeit. Die Ansprechraten sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ansprechraten in der Studie mit neu diagnostizierter CML (60-Monatsdaten)

(Höchste Ansprechraten)	Glivec n=553	IFN + Ara-C n=553
Hämatologische Remission CHR n (%) [95 % CI]	534 (96,6 %)* [94,7 %, 97,9 %]	313 (56,6 %)* [52,4 %, 60,8 %]
Zytogenetische Remission Gute CyR n (%) [95 % CI] Komplette CyR n (%) Partielle CyR n (%)	490 (88,6 %)* [85,7 %, 91,1 %] 454 (82,1 %)* 36 (6,5 %)	129 (23,3 %)* [19,9 %, 27,1 %] 64 (11,6 %)* 65 (11,8 %)
Molekulare Remission Gute Remission nach 12 Monaten (%) Gute Remission nach 24 Monaten (%)	40 %* 54 %	2 %* NA**
<p>* p < 0,001, Fishers exakter Test ** unzureichende Daten, nur 2 Patienten mit Proben verfügbar Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥ 4 Wochen): Leukozyten < 10 x 10⁹/l, Thrombozyten < 450 x 10⁹/l, Myelozyten + Metamyelozyten < 5 % im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile < 20 %, keine extramedulläre Beteiligung Kriterien für zytogenetische Remission: Komplet: 0 % Ph⁺-Metaphasen, partiell: 1–35 %, geringer (36–65 %) oder minimal (66–95 %). Eine gute Remission (0–35 %) beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission. Kriterien für gute molekulare Remission: Reduktion der Bcr-Abl-Transkripte im peripheren Blut ≥ 3 log-Stufen (gemessen mit real-time quantitativer reverser Transkriptase-PCR) nach 12 Monaten Therapie im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert.</p>		

Die Raten für die komplette hämatologische Remission, gute zytogenetische Remission und komplette zytogenetische Remission unter First-line-Therapie wurden nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Dazu wurde ein Nichtansprechen zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. Die geschätzten kumulativen Ansprechraten für die First-line-Therapie mit Glivec unter Verwendung dieser Methode verbesserten sich im Zeitraum zwischen 12 Monaten und 60 Monaten der Therapie folgendermaßen: CHR von 96,4 % auf 98,4 % und CCyR von 69,5 % auf 86,7 %.

Nach 5 Jahren Follow-up sind im Glivec-Arm 86 (15,6 %) Progressionsereignisse aufgetreten: 35 (6,3 %) betrafen die Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise, 28 (5,1 %) den Verlust der MCyR, 14 (2,5 %) den Verlust der CHR oder einen Anstieg der Leukozytenzahl und 9 (1,6 %) CML-unabhängige Todesfälle. Dagegen gab es im IFN + Ara-C-Arm 155 (28,0 %) Ereignisse, von denen 128 unter First-line-Therapie mit IFN + Ara-C aufgetreten sind.

Der geschätzte Anteil von Patienten ohne Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nach 60 Monaten war signifikant höher im Glivec-Arm im Vergleich zum IFN-Arm (92,9 % versus 86,2 %, p < 0,001). Die jährliche Progressionsrate in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nahm im Therapieverlauf ab und betrug im vierten und fünften Jahr

weniger als jährlich 1 %. Der geschätzte Anteil von progressionsfrei Überlebenden nach 60 Monaten betrug 83,2 % im Glivec-Arm und 64,1 % im Kontrollarm ($p < 0,001$). Die jährlichen Progressionsraten für jede Art der Progression nahmen ebenso bei Glivec im zeitlichen Verlauf ab.

Insgesamt starben 57 (10,3 %) Patienten im Glivec-Arm und 73 (13,2 %) Patienten im IFN + Ara-C-Arm. Nach 60 Monaten betrug das geschätzte Gesamtüberleben 89,4 % (86, 92) im randomisierten Glivec-Arm versus 85,6 % (82, 89) im IFN + Ara-C-Arm ($p=0,049$, log-rank-Test). Dieser Time-to-event-Endpunkt wird durch die hohe Rate an Therapiewechseln von IFN + Ara-C zu Glivec stark beeinflusst. Der Einfluss der Glivec-Behandlung auf das Überleben bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde weiterhin in einem retrospektiven Vergleich der oben berichteten Glivec-Daten mit den Primärdaten aus einer anderen Phase-III-Studie untersucht, in der IFN + Ara-C ($n=325$) in einem identischen Therapieregime eingesetzt wurde. In dieser retrospektiven Analyse wurde die Überlegenheit von Glivec gegenüber IFN + Ara-C in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt ($p < 0,001$); innerhalb von 42 Monaten sind 47 (8,5 %) Glivec-Patienten und 63 (19,4 %) IFN + Ara-C-Patienten gestorben.

Das Ausmaß der zytogenetischen Remission und des molekularen Ansprechens hat einen deutlichen Einfluss auf die Langzeitergebnisse bei Glivec-Patienten. Geschätzte 97 % (93 %) der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine CCyR (PCyR) erreicht hatten, zeigten nach 60 Monaten keine Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise. Dagegen waren nur 81% der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine MCyR zeigten, nach 60 Monaten ohne Progression in die fortgeschrittene CML ($p < 0,001$ insgesamt, $p=0,20$ zwischen CCyR und PCyR). Für Patienten mit CCyR und einer Reduktion der Bcr-Abl-Transkripte von mindestens 3 Logarithmen nach 12 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei in die akzelerierte Phase/Blastenkrise zu bleiben, 100 % nach 60 Monaten. Ähnliche Ergebnisse wurden auf der Basis einer Analyse zum Zeitpunkt nach 18 Monaten gefunden.

In dieser Studie waren Dosissteigerungen von 400 mg auf 600 mg täglich und dann von 600 mg auf 800 mg täglich erlaubt. Nach einem Follow-up von 42 Monaten trat bei 11 Patienten ein innerhalb von 4 Wochen bestätigter Verlust der zytogenetischen Remission auf. Von diesen 11 Patienten wurde bei 4 Patienten die Dosis auf 800 mg täglich gesteigert. Bei 2 von diesen trat erneut eine zytogenetische Remission auf (bei einem partiell und bei einem komplett, wobei letzterer auch eine molekulare Remission erreichte), während von den 7 Patienten ohne Dosiserhöhung nur bei einem erneut eine komplette zytogenetische Remission auftrat. Die Häufigkeit einiger Nebenwirkungen war bei den 40 Patienten, bei denen die Dosis auf 800 mg täglich erhöht wurde, größer im Vergleich zur Patientenpopulation vor der Dosiserhöhung ($n = 551$). Zu den häufigeren Nebenwirkungen zählten gastrointestinale Blutungen, Konjunktivitis und Transaminasen- oder Bilirubinerhöhungen. Andere Nebenwirkungen wurden mit geringerer oder gleicher Häufigkeit berichtet.

Chronische Phase nach Interferon-Versagen: 532 erwachsene Patienten wurden mit einer Startdosis von 400 mg behandelt. Die Patienten verteilten sich auf nachfolgend genannte drei Hauptgruppen: Keine Verbesserung des hämatologischen Befundes (29 %), keine Verbesserung des zytogenetischen Befundes (35 %) oder Intoleranz gegenüber Interferon (36 %). Die Patienten waren vorher im Median über 14 Monate mit einer IFN-Therapie von $\geq 25 \times 10^6$ IU/Woche behandelt worden und befanden sich alle mit einem medianen Zeitabstand von 32 Monaten nach Diagnosestellung in der späten chronischen Phase. Der primäre Wirksamkeitsparameter der Studie war das Ausmaß der guten zytogenetischen Remission („major cytogenetic response“, komplette plus partielle Remission, 0 bis 35 % Ph⁺-Metaphasen im Knochenmark).

In dieser Studie wiesen 65 % der Patienten eine gute zytogenetische Remission auf, die bei 53 % (bestätigt 43 %) der Patienten komplett war (vgl. Tabelle 2). Eine komplette hämatologische Remission wurde bei 95 % der Patienten erreicht.

Akzelerierte Phase: 235 erwachsene Patienten in der akzelerierten Phase wurden in die Studie eingeschlossen. Die ersten 77 Patienten begannen die Behandlung mit 400 mg. Das Prüfprotokoll wurde anschließend ergänzt, um höhere Dosen zu ermöglichen und die verbleibenden 158 Patienten begannen die Behandlung mit 600 mg.

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Ausmaß der hämatologischen Remission: Komplette hämatologische Remission, keine Leukämie mehr nachweisbar (Verschwinden der Blasten aus Knochenmark und Blut, jedoch keine komplette hämatologische Rekonstitution) oder Wiedereintritt in die chronische Phase der CML. Bei 71,5 % der Patienten konnte eine hämatologische Remission nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 2). Als wichtiges Ergebnis zeigte sich bei 27,7 % der Patienten auch eine gute zytogenetische Remission, die bei 20,4 % (bestätigt 16 %) der Patienten komplett war. Bei den Patienten, die mit 600 mg behandelt wurden, betragen die gegenwärtigen Schätzungen für ein medianes progressionsfreies Überleben und ein Gesamtüberleben 22,9 bzw. 42,5 Monate.

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

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

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

Tabelle 2: Ansprechraten in den CML-Studien an Erwachsenen

	Studie 0110 37-Monatsdaten Chronische Phase, IFN-Versagen (n=532)	Studie 0109 40,5- Monatsdaten Akzelerierte Phase (n=235)	Studie 0102 38-Monatsdaten Myeloische Blastenkrise (n=260)
% der Patienten (CI ₉₅ %)			
Hämatologische Remission ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
- Komplette hämatologische Remission (CHR)	95 %	42 %	8 %
- Keine Leukämie mehr nachweisbar (NEL)	Nicht zutreffend	12 %	5 %
- Wiedereintritt in die chronische Phase (RTC)	Nicht zutreffend	17 %	18 %
Gute zytogenetische Remission ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
- Komplet	53 %	20 %	7 %
- (Bestätigt ³)[95 % CI]	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3– 21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
- Partiell	12 %	7 %	8 %
<p>¹ Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥ 4 Wochen): <u>CHR:</u> Studie 0110: Leukozyten < 10 x 10⁹/l, Thrombozyten < 450 x 10⁹/l, Myelozyten + Metamyelozyten < 5 % im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile < 20 %, keine extramedulläre Beteiligung. Studien 0102 und 0109: ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, Thrombozyten ≥ 100 x 10⁹/l, keine Blasten im Blut, Blasten im Knochenmark < 5 % und keine extramedulläre Erkrankung. <u>NEL:</u> Gleiche Kriterien wie beim CHR jedoch mit ANC ≥ 1 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10⁹/l (nur Studien 0102 und 0109). <u>RTC:</u> < 15 % Blasten im Knochenmark und peripheren Blut, < 30 % Blasten und Promyelozyten im Knochenmark und peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut, keine andere extramedulläre Erkrankung außer Milz und Leber (nur 0102 und 0109).</p> <p>² Kriterien für zytogenetische Remission: Eine gute Remission beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission. Komplet: 0 % Ph⁺-Metaphasen, partiell: 1–35 %.</p> <p>³ Eine komplette zytogenetische Remission wurde durch eine zweite zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bestätigt, die mindestens einen Monat nach der anfänglichen Knochenmarksuntersuchung durchgeführt wurde.</p>			

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

Insgesamt 51 Kinder mit neu diagnostizierter und unbehandelter CML in der chronischen Phase wurden in eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden bei Abwesenheit einer dosislimitierenden Toxizität ununterbrochen mit 340 mg/m²/Tag Glivec behandelt. Die Behandlung mit Glivec 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 größeren 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.

Klinische Studien bei Ph+ ALL

Neu diagnostizierte Ph+ ALL: In einer kontrollierten Studie (ADE10) mit Imatinib vs. Chemotherapie-induzierter Behandlung bei 55 neu diagnostizierten Patienten im Alter von 55 Jahren und älter erzeugte die Imatinib-Monotherapie eine signifikant höhere komplette hämatologische Ansprechrate als die Chemotherapie (96,3 % vs. 50 %; p = 0,0001). Wenn Imatinib im Rahmen einer Notfalltherapie bei Patienten, die nicht oder nur schlecht auf die Chemotherapie ansprachen, gegeben wurde, resultierte dies bei 9 von 11 Patienten (81,8 %) in einem vollständigen 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 Konsolidierungstherapie (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 vollständigem molekularem Ansprechen und bleibender minimaler Resterkrankung ein besseres Ergebnis sowohl im Hinblick auf die Remissionsdauer (p = 0,01) als auch auf das krankheitsfreie Überleben (p = 0,02) zeigten.

Die Ergebnisse, die in einer Population von 211 neu diagnostizierten Ph+ ALL-Patienten in vier unkontrollierten klinischen Studien (AAU02, ADE04, AJP01 und AUS01) beobachtet wurden, stimmen mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein. Die Kombination von Imatinib mit chemotherapeutischer Induktion (siehe Tabelle 3) resultierte in einer vollständigen hämatologischen Ansprechrate von 93 % (147 von 158 auswertbaren Patienten) und in einer größeren zytogenetischen Ansprechrate von 90 % (19 von 21 auswertbaren Patienten). Die vollständige 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
Remissions-induktion	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
Konsolidierungs-therapie 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
Konsolidierungs-therapie 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 (rezidivierende Ph+ ALL)	IDA 12 mg/m ² i.v. Tage 1–3; Ara-C 200 mg/m ² Infusion, Tage 1–7; VCR 2 mg i.v. Tage 1, 8, 15, 22; Prednison 40 mg/m ² oral, Tage 1–28
Induktionstherapie (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., Tage 1–3, 15–16; VCR 2 mg Gesamtdosis i.v., Tage 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., Tage 1, 8; Prednison 60 mg/m ² oral, Tage 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² oral, Tage 1–28; MTX 15 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tage 1, 8, 15, 22
Konsolidierung (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), Tage 1–4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. Tage 3–5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tag 1
Studie ADE04	
Vorphase	DEX 10 mg/m ² oral, Tage 1–5; CP 200 mg/m ² i.v., Tage 3–5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1
Induktions-therapie 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
Induktions-therapie 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
Konsolidierungs-therapie	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	
Induktions-therapie	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
Konsolidierungs-therapie	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-Konsolidierungs-therapie	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: Cytosinarabinsid; CP: Cyclophosphamid; DEX: Dexamethason; MTX: Methotrexat; 6-MP: 6-Mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: Vincristin; IDA: Idarubicin; i.v.: intravenös

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 % vollständiges Ansprechen) und eine größere 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 Glivec 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 Glivec 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 Glivec 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 Glivec 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 Glivec 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 Glivec an Patienten ohne genetische Translokation wird generell keine Verbesserung erzielt.

Klinische Studien bei HES/CEL

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

Klinische Studien bei GIST

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

Der primäre Wirksamkeitsnachweis basierte auf den objektiven Ansprechraten. Die Tumoren mussten an mindestens einer Stelle messbar sein, und die Definition der Remission beruhte auf den Kriterien der Southwestern Oncology Group (SWOG). Die Resultate sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Beste Tumorremission in der Studie STIB2222 (GIST)

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

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

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

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 Glivec 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 vollständig 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 Glivec 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) Glivec behandelt. Ein Kind erhielt täglich 400 mg/m², gefolgt von einer Dosissteigerung auf täglich 520 mg/m². 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 Glivec-Behandlung ansprachen, vorhanden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankungen nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) wird jegliche neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik von Glivec

Die Pharmakokinetik von Glivec 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.

Metabolismus

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 μ M) und Fluconazol (IC_{50} 118 μ M) eine Hemmung des Imatinib-Metabolismus, die möglicherweise klinische Relevanz hat.

Imatinib erwies sich *in vitro* als ein kompetitiver Hemmstoff von Markersubstraten für CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4/5. Die K_i -Werte in humanen Lebermikrosomen betragen 27, 7,5 bzw. 7,9 μ mol/l. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Imatinib lagen bei Patienten zwischen 2 und 4 μ mol/l. Von daher ist eine Hemmung des CYP2D6- und/oder CYP3A4/5-vermittelten Metabolismus von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln möglich. Imatinib interferierte nicht mit der Biotransformation von 5-Fluorouracil, aber es inhibierte auf Grund einer kompetitiven Hemmung von CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M) den Metabolismus von Paclitaxel. Dieser K_i -Wert ist weit höher als der erwartete Plasmaspiegel von Imatinib bei Patienten.

Daher ist keine Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von entweder 5-Fluorouracil oder Paclitaxel und Imatinib zu erwarten.

Ausscheidung

Basierend auf dem Wiederauffinden von Verbindungen nach einer oralen Gabe von ¹⁴C-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 Anwendung von Imatinib keine Veränderungen der Kinetik und die Akkumulation betrug nach einmal täglicher Anwendung im Gleichgewichtszustand (Steady-State) das 1,5–2,5fache.

Pharmakokinetik bei GIST-Patienten

Bei GIST-Patienten war die Exposition im Steady-State 1,5fach höher als bei CML-Patienten bei gleicher Dosierung (400 mg täglich). Auf der Grundlage vorläufiger populationspharmakokinetischer Untersuchungen bei GIST-Patienten gibt es drei Variable (Albumin, Leukozytenzahl und Bilirubin), die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imatinib haben. Niedrige Albuminspiegel verursachten ebenso wie höhere Leukozytenzahlen eine verminderte Clearance (CL/f). Diese Auswirkungen sind jedoch nicht ausgeprägt genug, um eine Dosisanpassung zu rechtfertigen. Bei dieser Patientenpopulation können Lebermetastasen möglicherweise zu Leberinsuffizienz und reduzierter Metabolisierung führen.

Populationspharmakokinetik

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

Pharmakokinetik bei Kindern

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

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 2fach, entsprechend einem 1,5fachen 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, Gallengangnekrose 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 \leq 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 \leq 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.

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/m²/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/m²/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 ist noch nicht geklärt.

Nicht neoplastische 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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Hypromellose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Film:

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisenoxidhydrat x H₂O (E 172)
Macrogol
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

Glivec 100 mg Filmtabletten

PVC/Aluminium-Blisterverpackungen

Glivec 400 mg Filmtabletten

PVDC/Aluminium-Blisterverpackungen

Glivec 100 mg Filmtabletten

Packungen mit 20, 60, 120 oder 180 Filmtabletten.

Glivec 400 mg Filmtabletten

Packungen mit 10, 30 oder 90 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
VEREINIGTES KÖNIGREICH

8. Zulassungsnummern

Glivec 100 mg Filmtabletten

Packung mit 20 Filmtabletten: EU/1/01/198/007

Packung mit 60 Filmtabletten: EU/1/01/198/008

Packung mit 120 Filmtabletten: EU/1/01/198/011

Packung mit 180 Filmtabletten: EU/1/01/198/012

Glivec 400 mg Filmtabletten

Packung mit 10 Filmtabletten: EU/1/01/198/009

Packung mit 30 Filmtabletten: EU/1/01/198/010

Packung mit 90 Filmtabletten: EU/1/01/198/013

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 11.11.2003

Datum der ersten Verlängerung der Zulassung: 07.11.2006

10. Stand der Information

Oktober 2006

11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

12. Packungsgrößen

Glivec 100 mg Filmtabletten

Packungen mit 20 Filmtabletten (N1)

Packungen mit 60 Filmtabletten (N2)

Glivec 400 mg Filmtabletten

Packungen mit 10 Filmtabletten (N1)

Packungen mit 30 Filmtabletten (N1)

Packungen mit 90 Filmtabletten (N3)

13. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH

90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

Telefon: (09 11) 273-0

Telefax: (09 11) 273-12 653

Internet/E-Mail: www.novartispharma.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00

Telefax: (09 11) 273-12 160