

Platzhalter für
Textgenehmigungsstempel

Imatinib Devatis

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Imatinib als Imatinib-Mesilat.

Hilfsstoffe

Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Crospovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Polyvinylalkohol, Macrogol, gelbes und rotes Eisenoxid (E172), Talkum, Titandioxid (E171).

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 100 mg (teilbar), 200 mg und 400 mg.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

- Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Ph+ chronisch-myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise.
- Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit Standardchemotherapie.
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit Hypereosinophilensyndrom (HES), atypischen myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) oder aggressiver systemischer Mastozytose (SM) einhergehend mit Eosinophilie und einer platelet-derived growth factor (PDGF)-Rezeptor-alpha oder -beta Mutation oder einem FIP1L1-PDGFR-alpha Fusionsprotein.
- Behandlung von Erwachsenen mit unresezierbarem, rezidivierendem oder metastasiertem Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP).

Dosierung/Anwendung

Der Beginn der Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Krebserkrankungen vorgenommen werden.

Die verschriebene Dosis soll mit einer Mahlzeit und einem grossen Glas Wasser eingenommen werden.

Tagesdosen von 400 mg oder 600 mg sollen von Erwachsenen im Allgemeinen als tägliche Einmaldosis und Tagesdosen von 800 mg aufgeteilt auf 2 Dosen zu 400 mg (morgens und abends) eingenommen werden.

Eine Beschreibung zur genauen Dosierung bei pädiatrischen Patienten ist im Abschnitt *spezielle Patientengruppen* zu finden.

Dosierung bei Ph+ CML

Erwachsene

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis beträgt bei erwachsenen Patienten in der chronischen Phase 400 mg/d, in der Blastenkrise und in der akzelerierten Phase 600 mg/d. In der Firstline-Therapie der Ph+ CML liegen für Patienten mit Leukozytenzahlen $>50'000/\mu\text{l}$ Erfahrungen nur nach Vorbehandlung mit Hydroxyurea vor. Diese Therapie kann anfangs auch zusätzlich zu Imatinib Devatis erforderlich sein.

Eine Dosiserhöhung von 400 mg/d auf 600 mg/d oder von 600 mg/d auf 800 mg/d kann bei Abwesenheit schwerer unerwünschter Wirkungen des Arzneimittels und falls die hämatologischen Werte es erlauben unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: bei Progression der Erkrankung bei nicht zufrieden stellendem hämatologischen Ansprechen nach mindestens 3 Monaten Behandlung, bei Ausbleiben eines zytogenetischen Ansprechens nach 12 Monaten Behandlung.

Dosisanpassung bei Ph+ ALL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis bei erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL beträgt 600 mg/d in Kombination mit Standardchemotherapie.

Dosierung bei aggressiver SM

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis bei erwachsenen Patienten mit aggressiver SM ohne D816V KIT Mutation, mit unbekanntem Mutationsstatus oder mit unzufriedenstellendem Ansprechen auf andere Therapien beträgt 400 mg/d.

Bei Patienten mit aggressiver SM assoziiert mit einer Eosinophilie, einer klonalen hämatologischen Erkrankung, die mit der FIP1L1-PDGFR-alpha Fusionskinase in Beziehung steht, beträgt die empfohlene Startdosierung 100 mg/d. Eine Dosiserhöhung von 100 mg/d auf 400 mg/d kann beim Fehlen von unerwünschten Wirkungen in Erwägung gezogen werden, wenn entsprechende Untersuchungen ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie gezeigt haben.

Dosierung bei HES

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis bei erwachsenen Patienten mit HES beträgt 100 mg/d.

Eine Dosiserhöhung von 100 mg/d auf 400 mg/d kann beim Fehlen von unerwünschten Wirkungen in Erwägung gezogen werden, wenn entsprechende Untersuchungen ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie mit 100 mg/d Imatinib Devatis gezeigt haben.

Dosierung bei atypischer MDS/MPD mit Eosinophilie

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis bei erwachsenen Patienten mit atypischer MDS/MPD einhergehend mit Eosinophilie und einem PDGFR-alpha oder -beta Genrearrangement beträgt 400 mg/d.

Dosierung bei DFSP

Die empfohlene Dosierung von Imatinib Devatis bei erwachsenen Patienten mit DFSP beträgt 400 mg/d. Bei Bedarf kann die Dosis auf 800 mg/d erhöht werden.

Dosisanpassung aufgrund von unerwünschten Wirkungen

Wenn sich mit Imatinib Devatis schwere nicht-hämatologische unerwünschte Reaktionen entwickeln (wie schwere Flüssigkeitsretention), sollte die Behandlung mit Imatinib Devatis so lange unterbrochen werden, bis die Reaktion abklingt. Danach kann die Behandlung abhängig von der anfänglichen Stärke der Reaktion wieder aufgenommen werden.

Dosisanpassung bei schwerer Lebertoxizität

Wenn Erhöhungen von Bilirubin auf $>3\times$ des oberen Normalwertes oder von Transaminasen auf $>5\times$ des oberen Normalwertes auftreten, sollte die Behandlung mit Imatinib Devatis unterbrochen werden, bis die Werte für Bilirubin auf $<1.5\times$ oder für Transaminasen auf $<2.5\times$ des oberen Normalwertes abgesunken sind. Danach kann die Behandlung mit Imatinib Devatis mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden.

Bei Erwachsenen sollte die tägliche Dosis von 400 mg auf 300 mg, von 600 mg auf 400 mg bzw. von 800 mg auf 600 mg und bei Kindern und Jugendlichen von 340 mg/m^2 auf 260 mg/m^2 reduziert werden.

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie

Ph+ CML in der akzelerierten Phase oder Blastenkrise, *Ph+* ALL (Startdosis 600 mg/d bzw. $340\text{ mg/m}^2/\text{d}$ bei Kindern und Jugendlichen): Bei schwerer Neutropenie und Thrombozytopenie (neutrophile Granulozyten $<0.5\times 10^9/\text{l}$ und/oder Thrombozyten $<10\times 10^9/\text{l}$) sollte abgeklärt werden, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarkaspiration oder Biopsie). Ist die Zytopenie nicht durch die Leukämie bedingt, wird eine Dosisreduktion auf 400 mg/d bzw. $260\text{ mg/m}^2/\text{d}$ bei Kindern und Jugendlichen empfohlen. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen wird eine weitere Dosisreduktion auf 300 mg/d bzw. $200\text{ mg/m}^2/\text{d}$ bei Kindern und Jugendlichen empfohlen. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie sollte die Behandlung mit Imatinib Devatis so lange unterbrochen werden, bis die neutrophilen Granulozyten $\geq 1\times 10^9/\text{l}$ und die Thrombozyten $\geq 20\times 10^9/\text{l}$ betragen, dann kann die Behandlung mit 300 mg/d bzw. $200\text{ mg/m}^2/\text{d}$ bei Kindern und Jugendlichen wieder aufgenommen werden.

Aggressive SM assoziiert mit Eosinophilie, (Startdosis 100 mg/d): Die Behandlung mit Imatinib Devatis bei neutrophilen Granulozyten von $<1.0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<50 \times 10^9/l$ sollte gestoppt werden, bis die Werte der Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9/l$ und der Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ erreicht sind. Die Behandlung kann mit einer Dosis von 100 mg/d wieder aufgenommen werden.

Ph+ CML in der chronischen Phase, aggressive SM, atypische MDS/MPD mit Eosinophilie und PDGFR-alpha oder -beta Genrearrangements, DFSP (Startdosis 400 mg/d): Die Behandlung mit Imatinib Devatis bei neutrophilen Granulozyten von $<1.0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<50 \times 10^9/l$ sollte gestoppt werden, bis die Werte der Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9/l$ und der Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ erreicht sind. Die Behandlung kann mit einer Dosis von 400 mg/d wieder aufgenommen werden. Bei erneut kritischen Werten sollte die Behandlung nach Unterbrechung mit einer reduzierten Dosis von 300 mg/d wieder aufgenommen werden.

HES (Startdosis 100 mg/d): Die Behandlung mit Imatinib Devatis bei neutrophilen Granulozyten von $<1.0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<50 \times 10^9/l$ sollte gestoppt werden, bis die Werte der Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9/l$ und der Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ erreicht sind. Die Behandlung kann mit der vorherigen Dosis wieder aufgenommen werden (d.h. die Dosis vor Auftreten der schweren unerwünschten Wirkungen).

Spezielle Patientengruppen

Leberinsuffizienz

Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollten zunächst eine Dosis von 400 mg/d Imatinib Devatis oder weniger erhalten, abhängig von der empfohlenen Dosis für die behandelte Indikation. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Bilirubin $>3 \times$ des oberen Normalwertes) wird eine niedrige 100 mg/d Dosis empfohlen, und eine Erhöhung von 100 mg/d auf 400 mg/d kann in Abwesenheit von unerwünschten Wirkungen in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Da die renale Clearance von Imatinib vernachlässigbar ist, wird bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Herabsetzung der Clearance des freien Wirkstoffes erwartet. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder unter Dialyse-Behandlung kann als Startdosis zunächst eine Dosis von 400 mg/d Imatinib Devatis oder weniger verabreicht werden, abhängig von der empfohlenen Dosis für die behandelte Indikation. (s. «Pharmakokinetik») Bei diesen Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosis soll bei Unverträglichkeit erniedrigt oder kann bei fehlender Wirkung erhöht werden (s. «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kinder und Jugendliche

Erfahrungen bei pädiatrischen Patienten sind bisher limitiert und beschränken sich auf CML und Ph+ ALL. Die Dosierung bei Kindern sollte auf Basis der Körperoberfläche erfolgen (mg/m^2). Es wird eine tägliche Dosis von $340 mg/m^2$ (Maximaldosis 600 mg) empfohlen. Die berechnete Dosis sollte jeweils

auf die nächsten 100 mg auf oder abgerundet werden. Bei Kindern (<12 Jahren) sollte möglichst die auf 50 mg gerundete Dosis verwendet werden.

Erfahrungen in der Behandlung von Kindern mit CML unter 2 Jahren und in der Behandlung von Kindern mit Ph+ ALL unter 1 Jahr liegen nicht vor.

Die Behandlung kann als einmal tägliche Dosis verabreicht werden; alternativ kann die tägliche Dosis in zwei Gaben aufgeteilt werden – eine am Morgen und eine am Abend.

Für Patienten (Kinder) die nicht in der Lage sind, die Filmtabletten zu schlucken, können diese in kohlendioxidfreiem Wasser oder Apfelsaft (eine Filmtablette 100 mg in ca. 50 ml, eine Filmtablette 200 mg in ca. 100 ml, eine Filmtablette 400 mg in ca. 200 ml) dispergiert werden. Sobald die Filmtablette(n) vollständig zerfallen ist/sind (umrühren!), sollte die Suspension sofort eingenommen werden.

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie bei Kindern und Jugendlichen

Die Behandlung mit Imatinib Devatis bei neutrophilen Granulozyten von $<1.0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $<50 \times 10^9/l$ sollte gestoppt werden, bis die Werte der Granulozyten $\geq 1.5 \times 10^9/l$ und der Thrombozyten $\geq 75 \times 10^9/l$ erreicht sind. Die Behandlung kann mit einer Dosis von $340 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ wieder aufgenommen werden. Bei erneut kritischen Werten sollte die Behandlung nach Unterbrechung mit einer reduzierten Dosis von $260 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ wieder aufgenommen werden.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Patienten mit Herzerkrankungen oder eingeschränkter Nierenfunktion

Patienten mit Herzerkrankungen, Risikofaktoren für ein Herzversagen oder einer Vorgeschichte mit eingeschränkter Nierenfunktion, sollten gründlich überwacht werden. Jeder Patient mit Anzeichen einer Herz- oder Nierenerkrankungen, sollte vorsichtig beurteilt und behandelt werden.

Über Einzelfälle von signifikanter Reduktion der LVEF und Auftreten einer kongestiven Herzinsuffizienz unter der Therapie mit Imatinib wurde berichtet. In tierexperimentellen Studien führte die Hemmung der c-Abl-Kinase zu einer Stressresponse der Myokardzellen und in der Kanzerogenitätsstudie wurde bei Ratten das Auftreten einer Kardiomyopathie beobachtet. Daher sollten Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren oder manifester Herzerkrankung sorgfältig überwacht werden. Bei älteren Patienten oder Patienten mit Herzerkrankungen sollte vor Beginn der Behandlung mit Imatinib Devatis die LVEF bestimmt werden. Patienten mit Anzeichen einer Herzinsuffizienz unter der Therapie sollten gründlich abgeklärt und gemäss klinischer Symptomatik behandelt werden.

Bei Patienten mit hypereosinophilem Syndrom (HES) und Herzbeteiligung wurden einzelne Fälle von kardiogenem Schock oder Linksherzinsuffizienz mit dem Beginn der Imatinib-Therapie in Verbindung gebracht. Es wurde berichtet, dass dieser Zustand durch die Verabreichung von systemischen Steroiden, Kreislauf-unterstützenden Massnahmen und durch temporäres Absetzen von Imatinib reversibel ist. Myelodysplastische/myeloproliferative Erkrankungen und systemische Mastozytose können mit hohen Eosinophilen-Werten assoziiert sein. Bei Patienten mit HES und bei Patienten mit MDS/MPD oder SM mit hohen Eosinophilen-Werten sollte die Durchführung eines Echokardiogramms und die Bestimmung des Serum-Troponins in Betracht gezogen werden. Sollte einer der Werte abnorm sein, sollte die prophylaktische Verabreichung von systemischen Steroiden (1-2 mg/kg) für eine oder zwei Wochen in Kombination mit Imatinib zu Beginn der Therapie erwogen werden.

Eine Langzeitbehandlung mit Imatinib kann mit einer klinisch signifikanten Abnahme der Nierenfunktion einhergehen. Die Nierenfunktion sollte daher vor Beginn der Behandlung mit Imatinib Devatis untersucht und während der Behandlung genau überwacht werden, diese Überwachung muss bei Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufweisen, besonders sorgfältig erfolgen. Wird eine Nierenfunktionsstörung festgestellt, muss eine entsprechende Behandlung gemäß den üblichen Behandlungsrichtlinien eingeleitet werden.

Hepatotoxizität

Die Leberfunktion (Transaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase) sollte vor Beginn der Therapie und anschliessend in monatlichen Abständen oder nach klinischer Situation untersucht werden. Bei Bedarf sollte die Dosis angepasst werden. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen (leicht, mittelschwer oder schwer) sollten Blutbild und Leberenzyme sorgfältig überwacht werden (s. «Dosierung/Anwendung»).

Bei Kombination von Imatinib mit Chemotherapie bei Patienten mit Ph+ ALL wurde reversible und irreversible Hepatotoxizität (Grad 3/4) beobachtet, zum Teil mit tödlichem Ausgang.

Flüssigkeitsretention

Bei etwa 2.5% der Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML wurde nach Einnahme von Imatinib über das Auftreten einer schweren Flüssigkeitsretention (Pleuraerguss, Oedem, Lungenoedem, Aszites, oberflächliches Oedem) berichtet. Es wird daher das regelmässige Wiegen der Patienten empfohlen. Eine Gewichtszunahme sollte sorgfältig untersucht und, soweit erforderlich, sollte eine geeignete unterstützende Behandlung eingeleitet werden. Insbesondere bei pädiatrischen Patienten kann eine Flüssigkeitsretention ohne erkennbare Oedeme erfolgen.

Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit Glaukom (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Gastrointestinale Hämorrhagie

Im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung wurde bei Patienten mit CML, ALL und mit anderen Erkrankungen über gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE-Syndrom), ein seltener Fall von

gastrointestinaler Blutung, berichtet. Die Patienten sollten deshalb anfangs und während der Behandlung mit Imatinib Devatis auf eine gastrointestinale Symptomatik überwacht werden. Falls notwendig, kann ein Abbruch der Behandlung mit Imatinib Devatis erwogen werden (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Hypothyreose

Bei Patienten mit Thyreoidektomie und Substitution mit Levothyroxin wurde unter der Therapie mit Imatinib über klinische Fälle von Hypothyreose berichtet. Bei diesen Patienten sollten die Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH)-Werte engmaschig überwacht werden.

Labortests

Ein vollständiges Blutbild sollte während der Therapie mit Imatinib Devatis im ersten Monat wöchentlich, im zweiten Monat 14-tägig und anschliessend nach Bedarf (zum Beispiel alle 2-3 Monate) durchgeführt werden. Bei Auftreten von schweren Neutropenien oder Thrombozytopenien sollte die Behandlung angepasst werden (s. «Dosierung/Anwendung»).

Tumorlyse-Syndrom

Es wurde von Fällen von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Daher wird empfohlen, vor Beginn der Imatinib Devatis-Behandlung eine klinisch signifikante Dehydratation und hohe Harnsäurespiegel zu behandeln. (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus

Bei Patienten, die chronische Träger von Hepatitis-B-Viren sind, ist eine Reaktivierung dieses Virus erfolgt, nachdem sie BCR-ABL-Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) erhalten hatten. In einigen Fällen führte diese zu akutem Leberversagen oder fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Die Patienten sollten vor Beginn einer Behandlung mit Imatinib auf eine Hepatitis-B-Infektion hin untersucht werden. Patienten, die derzeit mit Imatinib behandelt werden, sollten einem Baseline-Test für eine Hepatitis-B-Infektion unterzogen werden, um chronische Träger des Virus zu identifizieren. Fachärzte für Lebererkrankungen und für die Behandlung einer Hepatitis B sollten konsultiert werden, bevor die Behandlung bei Patienten mit positiver Hepatitis-B-Serologie (einschliesslich derjenigen mit aktiver Erkrankung) begonnen wird. Dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positive Testergebnisse für Hepatitis-B-Infektion hatten. Träger des Hepatitis-B-Virus, die eine Behandlung mit Imatinib benötigen, sollten engmaschig hinsichtlich Anzeichen und Symptomen einer aktiven Hepatitis-B Infektion während der Therapie sowie über mehrere Monate nach Beendigung der Therapie überwacht werden.

Thrombotische Mikroangiopathie

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

Fertilität

Es wurden keine Studien beim Menschen durchgeführt, in denen männliche Patienten Imatinib erhalten hätten und dessen Einfluss auf die männliche Fertilität und Spermatogenese untersucht worden wäre. Männliche Patienten, die während einer Therapie mit Imatinib Devatis hinsichtlich ihrer Fruchtbarkeit besorgt sind, sollten ihren Arzt bzw. ihre Ärztin konsultieren (s. «Präklinische Daten»).

Kinder und Jugendliche

Es gab Fallberichte von Wachstumsverzögerungen bei Kindern und vorpubertären Jugendlichen, die Imatinib bekamen. Die Langzeiteffekte von langfristiger Behandlung mit Imatinib auf das Wachstum bei Kindern sind unbekannt. Daher wird eine engmaschige Überwachung des Wachstums bei Kindern unter Imatinib-Behandlung empfohlen (s. «Unerwünschte Wirkungen»).

Eine Überprüfung des Ansprechens auf die Behandlung mit Imatinib Devatis sollte bei Patienten mit Ph⁺ CML routinemässig durchgeführt werden, ferner auch bei einer Modifikation der Behandlung, um ein suboptimales Ansprechen, den Verlust des Ansprechens auf die Behandlung, eine mangelhafte Patienten-Compliance oder eine mögliche Arzneimittelinteraktion festzustellen. Entsprechend den Ergebnissen der Überprüfung sollte das geeignete CML Behandlungsmanagement angepasst werden.

Interaktionen

Arzneimittel, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib verändern können

Inhibitoren von CYP3A4

Bei Probanden zeigte sich bei gleichzeitiger Einmalgabe von Ketoconazol eine signifikante Erhöhung der Imatinib-Konzentration (Zunahme der mittleren C_{max} und AUC von Imatinib um 26% bzw. 40%). Mit anderen CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin) liegen keine Erfahrungen vor.

Induktoren von CYP3A4

Bei Probanden, welche mit Rifampicin behandelt wurden, wurde die Clearance von Imatinib um das 3.8-fache (90% Konfidenzintervall = 3.5- bis 4.3-fach) erhöht und C_{max}, AUC₍₀₋₂₄₎ und AUC_(0-∞) um 54%

bzw. 68% bzw. 74% reduziert. In klinischen Studien wurde gefunden, dass bei gleichzeitiger Gabe von Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Fosphenytoin, Phenobarbital oder Primidon die Imatinib-Konzentration vermindert war. Dies hatte ein fehlendes Ansprechen auf die Therapie zur Folge. In zwei publizierten Studien führte die gleichzeitige Gabe von Imatinib und einem Johanniskraut-Präparat zu einer Abnahme der AUC von Imatinib um 30-32%. Ähnliche Probleme sind mit anderen CYP3A4-Induktoren (z.B. Dexamethason) zu erwarten. Deshalb sollte die gleichzeitige Anwendung von potenten CYP3A4-Induktoren und Imatinib vermieden werden.

Arzneimittel, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib Devatis verändert werden können

Imatinib erhöht die mittlere C_{max} und AUC von Simvastatin (CYP3A4-Substrat) 2- bzw. 3.5-fach. Eine Erhöhung der Plasmakonzentrationen von anderen über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln (z.B. Benzodiazepine, Dihydropyridin- Calciumantagonisten, andere HMG-CoA-Reduktasehemmer etc.) durch Imatinib ist in Betracht zu ziehen. Die Anwendung von Imatinib Devatis mit CYP3A4-Substraten mit einer engen therapeutischen Breite (z.B. Ciclosporin, Pimozid) sollte daher mit Vorsicht erfolgen.

In vitro

In vitro inhibiert Imatinib die Aktivität von CYP2D6 bei den gleichen Konzentrationen, die auch die CYP3A4-Aktivität beeinflussen.

Ebenfalls hemmt Imatinib *in vitro* die Aktivität von CYP2C9 und CYP2C19. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Warfarin wurde eine Verlängerung der PT gefunden. Die Behandlung mit Coumarinen sollte daher unter kurzfristiger Kontrolle der PT bei Beginn und Beenden der Behandlung mit Imatinib Devatis und ebenso bei Änderungen der Dosis erfolgen.

In vitro hemmt Imatinib die O-Glucuronidierung von Paracetamol. In einer klinischen Studie an 12 Patienten, die 400 mg Imatinib täglich und eine Einzeldosis von 1 g Paracetamol erhielten, wurde keine signifikante Veränderung der Paracetamol- Glucuronidierung gefunden. Daten zu einer Mehrfachdosierung von Paracetamol liegen nicht vor. Beim chronischen gleichzeitigen Gebrauch von Paracetamol und Imatinib Devatis ist Vorsicht geboten.

In vivo

In vivo hatten Imatinib-Dosen von 2 x täglich 400 mg keinen klinisch relevanten Effekt auf den CYP2D6-abhängigen Metabolismus von Metoprolol.

Schwangerschaft, Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter, die Imatinib Devatis erhalten, muss zu einer wirksamen Kontrazeption (Methoden, die zu einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1% führen) während der Behandlung geraten werden, und diese Kontrazeption sollte während 15 Tagen, nachdem Imatinib Devatis abgesetzt wurde, weiter angewendet werden.

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität, einschliesslich Teratogenität in der Ratte gezeigt (s. «Präklinische Daten/Reproduktionstoxizität»). Es gibt keine klinischen Studien zur Anwendung von Imatinib bei schwangeren Frauen.

Aus der Marktüberwachung gibt es Berichte über letale Missbildungen, Spontanaborte und kongenitale Anomalien. Imatinib Devatis darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Imatinib Devatis während der Schwangerschaft angewendet wird, muss die Patientin über ein mögliches Risiko für den Foetus informiert werden.

Stillzeit

Sowohl Imatinib als auch sein aktiver Metabolit können in die menschliche Milch übergehen. Das ermittelte Milch-Plasma-Verhältnis betrug für Imatinib 0.5 und für den Metabolit 0.9, was auf eine grössere Verteilung des Metaboliten in die Milch hinweist. Betrachtet man die kombinierte Konzentration Imatinibs und des Metaboliten sowie die maximale tägliche Milchaufnahme von Säuglingen, erwartet man eine geringe Gesamtexposition (ca. 10% einer therapeutischen Dosis). Da beim gestillten Kind schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können, wird das Stillen während der Behandlung und während mindestens 15 Tagen nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib Devatis nicht empfohlen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es liegen keine spezifischen Untersuchungen über einen möglichen Einfluss von Imatinib auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen vor.

Da unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit, Schwäche, Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder verschwommenes Sehen während der Behandlung mit Imatinib Devatis auftreten können, ist beim Lenken von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

Unerwünschte Wirkungen

Zum allgemeinen Sicherheitsprofil von Imatinib in der klinischen Anwendung liegen mehr als zwölfjährige Erfahrungen vor. Die am häufigsten berichteten UAW (>10%) waren Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Dyspepsie, Ödeme, Gewichtszunahme, Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe, Muskel- und Knochenschmerzen, Durchfall, Ausschlag, Erschöpfung und Bauchschmerzen. Die Ereignisse waren leichten bis mässigen Schweregrades.

Das Sicherheitsprofil von Imatinib ist zwischen erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Ph+ Leukämien ähnlich.

Bei Ph+ Leukämien war die Ausprägung der Myelosuppression höher. Gastrointestinale Probleme wie gastrointestinale Obstruktion, Perforation und Ulzeration. Hepatotoxizität, akutes Nierenversagen, Hypophosphatämie, schwere respiratorische Nebenwirkungen, Tumorlysesyndrom und Wachstumsverzögerung bei Kindern sind seltene indikationsspezifische Ereignisse.

In Abhängigkeit vom Schweregrad der Ereignisse kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Folgende unerwünschte Wirkungen wurden beobachtet.

Häufigkeiten: «*sehr häufig*» ($\geq 1/10$); «*häufig*» ($\geq 1/100$, $< 1/10$); «*gelegentlich*» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); «*selten*» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$); «*sehr selten*» ($< 1/10'000$), einschliesslich Einzelfälle.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: Tumorlysesyndrom

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Anaphylaxie

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Sepsis, Pneumonie (insbesondere bei CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise), Herpes simplex, Herpes zoster, Nasopharyngitis, Sinusitis, Cellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Harnwegsinfektion, Gastroenteritis.

Selten: Pilzinfektionen.

Nicht bekannt: Hepatitis B Reaktivierung.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie (14%), Thrombozytopenie (14%), Anämie (11%).

Häufig: Panzytopenie, fiebrige Neutropenie.

Gelegentlich: Lymphopenie, Knochenmarkdepression, Thrombozythämie, Eosinophilie, Lymphadenopathie.

Selten: Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Gewichtszunahme (14%).

Häufig: Anorexie, Gewichtsabnahme.

Gelegentlich: Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hyponatriämie, verstärkter Appetit, verminderter Appetit, Dehydratation, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie.

Selten: Hypomagnesiämie, Hyperkaliämie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlaflosigkeit.

Gelegentlich: Depression, Beklemmung, verminderte Libido.

Selten: Konfusion.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen (11%).

Häufig: Benommenheit, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Hypästhesie.

Gelegentlich: Zerebrale Blutungen, Synkope, Ischiasbeschwerden, periphere Neuropathie, Schläfrigkeit, Migräne, Gedächtnisschwäche, Restless Leg Syndrom, Tremor, zerebrales Oedem.

Selten: Erhöhter intrakranialer Druck, Konvulsionen, optische Neuritis.

Augenerkrankungen

Häufig: Augenlidoedem, vermehrter Tränenfluss, Bindehautblutung, Konjunktivitis, trockene Augen, verschwommenes Sehen.

Gelegentlich: Augenreizung, Augenschmerz, orbitales Oedem, Sklerablutung, Retinablutung, Blepharitis, Makulaoedem.

Selten: Papillenoedem, Glaukom, Katarakt, Glaskörperblutung.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Schwindel, Tinnitus, Hörverlust.

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Herzklopfen, kongestive Herzinsuffizienz (auf einer Patientenjahr-Basis häufiger bei CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise als bei CML in der chronischen Phase), Lungenoedem, Tachykardie.

Selten: Arrhythmien, atriale Fibrillationen, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss, Perikarditits, Herztamponade.

Gefässerkrankungen

Häufig: Erröten, Blutung (häufiger bei CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise).

Gelegentlich: Hypertonie, Hämatom, (insbesondere bei CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise), Subduralhämatome, peripheres Kältegefühl, Hypotonie, Raynaud-Syndrom, Thrombose/Embolie.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum

Häufig: Epistaxis, Dyspnoe, Husten.

Gelegentlich: Pleuraerguss (häufiger bei CML in der akzelerierten Phase und Blastenkrise als bei CML in der chronischen Phase), Rachen- und Halsschmerzen, Pharyngitis, akute respiratorische Insuffizienz (inkl. letale Fälle bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen gleichzeitigen schweren klinischen Zuständen), interstitielle Lungenerkrankung.

Selten: Pleuraschmerz, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Lungenblutung.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit (51%), Erbrechen (25%), Durchfall (25%), Dyspepsie (13%), Abdominalschmerzen (14%).

Häufig: Geblähter Bauch, Flatulenz, Verstopfung, Magen- und Speiseröhrenreflux, Mundtrockenheit, Gastritis.

Gelegentlich: Stomatitis, Mundulzera, Ileus/intestinale Obstruktion, Blutungen im Gastrointestinaltrakt, Melaena, Oesophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Cheilitis, Dysphagie, Pankreatitis, Aufstossen, Tumorblutung, gastrointestinale Perforation (inkl. Fälle mit letalem Ausgang).

Selten: Kolitis, Ileus, Reizdarmsyndrom, Divertikulitis, gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE-Syndrom).

Leber und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhte Leberenzyme.

Gelegentlich: Gelbsucht, Hepatitis, Hyperbilirubinämie.

Selten: Leberversagen und Lebernekrose (inkl. Fälle mit letalem Ausgang).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Periorbitale Oedeme (32%), Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag (26%).

Häufig: Gesichtsoedem, Pruritus, Erythem, trockene Haut, Alopezie, nächtliches Schwitzen, Lichtempfindlichkeit.

Gelegentlich: Pustulöses Exanthem, Petechien, Kontusion, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, Ekchymose, erhöhte Tendenz zu Blutergüssen, Brüchigwerden der Nägel, Follikulitis, Purpura, Hypotrichose, Hyper- und Hypopigmentation der Haut, Psoriasis, exfoliative Dermatitis, bullöse Bläschenbildung, Palmar-plantare Erythrodysästhesie, Pannikulitis (inkl. Erythema nodosum).

Selten: bläschenförmiges Exanthem, Stevens-Johnson-Syndrom, akute fiebrige neutrophile Dermatose (Sweet's Syndrom), Verfärbung der Nägel, angioneurotisches Oedem, Erythema multiforme, leukozytoklastische Vaskulitis, akutes generalisiertes pustulöses Exanthem, lichenoides Keratose, Lichen ruber Planus, Pemphigus.

Sehr selten: Toxische epidermale Nekrolyse, Pseudoporphyrie

Unbekannt: Arzneimittelausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Sehr häufig: Muskelspasmen und Muskelkrämpfe (36%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems während und nach Absetzen der Imatinib-Therapie inkl. Myalgie (14%), Arthralgie (14%), Knochenschmerz (5%).

Häufig: Anschwellen der Gelenke.

Gelegentlich: Gelenk- und Muskelsteifigkeit, Osteonekrose.

Selten: Muskelschwäche, Arthritis, Rhabdomyolyse/Myopathie.

Unbekannt: Wachstumsverzögerung bei Kindern.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: akutes Nierenversagen, Nierenschmerzen, erhöhte Miktionsfrequenz, Haematurie.

Unbekannt: chronisches Nierenversagen.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Brustvergrößerung, Skrotumoedem, Menorrhagie, unregelmässige Menstruation, Schmerzen der Brustwarzen, Störungen der Sexualfunktion.

Sehr selten: Hämorrhagische Corpus Luteum Zyste/hämorrhagische Follikelzyste (Ovar).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Flüssigkeitsretention und periphere Oedeme (56%), Ermüdung (15%).

Häufig: Fieberzustand, Schwäche, generalisierte Oedeme des Unterhautgewebes, Schüttelfrost, Rigor.

Gelegentlich: Brustschmerz, Unpässlichkeit.

Untersuchungen

Gelegentlich: Erhöhte Werte für Kreatinin, Kreatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase und alkalische Phosphatase im Blut.

Selten: Erhöhte Werte der Blut-Amylase.

Hepatitis B Reaktivierung

In Zusammenhang mit BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. In einigen Fällen führten diese zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten (siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Die Erfahrung mit höheren als therapeutischen Dosen ist limitiert. Einzelfälle von Imatinib-Überdosierung wurden spontan und in der Literatur berichtet. In der Regel war in diesen Fällen der berichtete Ausgang eine Verbesserung oder Erholung. Bei Überdosierung sollte der Patient beobachtet und angemessen symptomatisch behandelt werden.

Über folgende Ereignisse mit verschiedenen Dosisbereichen wurde berichtet:

Adulte Überdosis:

1200 bis 1600 mg (unterschiedliche Dauer zwischen 1 und 10 Tagen): Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Ausschlag, Erythema, Oedeme, Schwellungen, Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Thrombozytopenie, Panzytopenie, Unterleibsschmerzen, Kopfschmerzen, verminderter Appetit. 1800 bis 3200 mg (bis zu 3200 mg täglich über 6 Tage hinweg): Schwäche, Myalgie, erhöhte CPK, erhöhtes Bilirubin, gastrointestinale Schmerzen. 6400 mg (Einzeldosis): Die Literatur berichtet über einen Einzelfall mit Übelkeit, Erbrechen, Unterleibsschmerzen, Pyrexie, Gesichtsschwellung, verminderte Neutrophilenzahl, erhöhte Transaminasen.

8 bis 10 g (Einzeldosis): Es wurde über Erbrechen und gastrointestinale Schmerzen berichtet.

Pädiatrische Überdosis:

Ein 3-jähriger Junge hatte nach einer Einzeldosis von 400 mg Erbrechen, Diarrhoe, und Anorexie. Ein weiterer 3-jähriger Junge hatte nach einer Einzeldosis von 980 mg eine verminderte Zahl weisser Blutkörperchen und Diarrhoe.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L01XE01

Wirkungsmechanismus

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

Pharmakodynamik

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.

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.

In seltenen Fällen wurde in klinischen Studien eine Resistenzentwicklung beobachtet. Die Resistenz gegen Imatinib kann in Bezug auf die Zeit des Auftretens unterschieden werden in Primärresistenz (mit fehlender Wirksamkeit von Beginn der Behandlung an) und Sekundärresistenz mit Verlust der Wirksamkeit über die Dauer der Exposition mit Imatinib. Molekulare Mechanismen der Resistenzentwicklung sind Mutationen von Bcr-Abl, welche mit zunehmender Krankheitsprogression/-dauer zunehmen. Resistenzentwicklung zeigte sich auch bei Patienten, welche mit zu niedrigen Dosen behandelt wurden oder welche die Medikation nicht regelmässig einnahmen. Die Behandlung sollte daher möglichst rechtzeitig begonnen und die Dosis strikt eingehalten werden.

Klinische Wirksamkeit

Klinische Studien bei Ph+ CML

Erwachsene

Drei offene, nicht kontrollierte klinische Phase II-Studien wurden bei Patienten mit Ph+ CML in der myeloischen Blastenkrise, der akzelerierten Phase und bei Patienten mit Versagen einer vorausgehenden Therapie mit Interferon alpha (IFN) in der chronischen Phase durchgeführt. Eine grosse offene kontrollierte Phase III-Studie wurde bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML durchgeführt. Kinder und Jugendliche wurden in zwei Phase I-Studien und einer offenen, multizentrischen, einarmigen Phase II-Studie behandelt. 38-40% der Patienten der klinischen Studien waren ≥ 60 Jahre und 10-12% der Patienten ≥ 70 Jahre alt.

Chronische Phase, neu diagnostiziert

In einer Phase III-Studie bei 1106 Patienten mit Erstdiagnose der Ph+ CML vor weniger als 6 Monaten wurde die Behandlung mit Imatinib 400 mg/d vs. Interferon alpha (IFN) 5 MIU/m²/d plus Cytarabin (Ara-C) 20 mg/m²/d (über 10 Tage) verglichen. 80% der Patienten wurden vor Beginn der Studienmedikation mit Hydroxyurea vorbehandelt. Während der ersten 6 Monate der Studie erhielten 50% der Imatinib-Patienten und 75% der IFN-Ara-C-Patienten weiterhin zusätzlich Hydroxyurea (für durchschnittlich 15 bzw. 30 Tage). Fünf Jahre nach Einschluss des letzten Patienten betrug die mediane Behandlungsdauer bei der First-line-Therapie 60 Monate im Imatinib-Arm und 8 Monate im IFN-Arm.

In der Analyse der Studie nach 60 Monaten waren das komplette hämatologische Ansprechen (CHR) bei Imatinib 96.6% vs. IFN+Ara-C 56.6%, das relevante zytogenetische Ansprechen (MCyR) 88.6% vs. 23.3% und das komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR) 82.1% vs. 11.6%. Das molekulare Ansprechen nach 12 Monaten betrug unter Imatinib 40% vs. 2% unter IFN+Ara-C.

Die jährliche Progressionsrate für Imatinib betrug im 1. Jahr nach Studienbeginn 3.3%, 7.5% im 2. Jahr, 4.8% im 3. Jahr, 1.5% im 4. Jahr und 0.9% im 5. Jahr der Studie.

Nach 60 Monaten betragen die Gesamtüberlebensraten in den randomisierten Imatinib- und IFN+Ara-C-Gruppen 89.4% vs. 85.6% ($p = 0.049$, log-rank Test).

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des validierten FACT-BRM-Fragebogens gemessen. Im Imatinib-Arm wurden alle Bereiche mit höheren Punktzahlen bewertet als im IFN-Ara-C-Arm. Die Daten zur Lebensqualität zeigten, dass die Patienten unter der Behandlung mit Imatinib ihr Wohlbefinden aufrecht erhalten konnten.

Chronische Phase, nach Versagen von Interferon alpha

(532 Patienten, initiale Dosis 400 mg 1×/d) 65% der Patienten hatten ein MCyR, 53% hatten eine komplette Remission. Ein CHR wurde bei 95% der Patienten erreicht.

Akzelerierte Phase

(235 Patienten, davon waren 63% schon in der akzelerierten Phase vorbehandelt; 77 Patienten erhielten eine Dosis von Imatinib 400 mg 1×/d bzw. 158 Patienten 600 mg 1×/d). Bei 71.5% der Patienten konnte ein hämatologisches Ansprechen nachgewiesen werden, bei 42% ein CHR, bei 28% ein MCyR (d.h. eine Reduktion auf <35% Ph+ Metaphasen), bei 20% eine komplette zytogenetische Remission.

Zwischen der Dosis von 400 mg und 600 mg fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Primärendpunkt hämatologische Remission, es fand sich aber ein Trend zu besserem zytogenetischem Ansprechen und längerer Dauer des zytogenetischen Ansprechens bei Patienten, die mit der Dosis von 600 mg behandelt wurden. In dieser Studie fand sich ein signifikanter Unterschied in der Zeit zu Progression für die 600 mg Dosis.

Myeloische Blastenkrise

(260 Patienten, 95 (37%) waren mit einer Chemotherapie in der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise vorbehandelt worden, 165 (63%) der Patienten waren nicht vorbehandelt. 223 Patienten begannen die Behandlung mit 600 mg 1×/d). Im primären Wirksamkeitsparameter CHR zeigten 31% der Patienten ein hämatologisches Ansprechen («confirmed hematological response», 36% bei den nicht vorbehandelten Patienten und 22% bei den vorbehandelten Patienten). Ein MCyR wurde bei 15% der Patienten gesehen. Das hämatologische Ansprechen war bei Patienten mit 600 mg/d grösser als bei 400 mg (33% vs. 16%, $p = 0.0220$). Die mediane Überlebenszeit bei den nicht vorbehandelten und bei den vorbehandelten Patienten war 7.7 bzw. 4.7 Monate.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt 31 pädiatrische Patienten (45% mit vorausgehender Knochenmarkstransplantation und 65% mit vorausgehender multimodaler Chemotherapie) mit entweder Ph+ CML in der chronischen Phase ($n = 15$) oder Ph+ CML in der Blastenkrise oder mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Leukämie (Ph+ ALL) ($n = 16$) wurden in eine Dosis-Eskalationsstudie der Phase I aufgenommen. Von den Ph+ CML-Patienten waren 28% zwischen 2 und 12 Jahre und 50% zwischen 12 und 18 Jahre alt. Die Patienten wurden mit Imatinib-Dosierungen von 260 mg/m²/d bis 570 mg/m²/d behandelt. Unter den 13 Ph+ CML-Patienten mit verfügbaren zytogenetischen Daten erreichten 7 (54%) ein CCyR und 4 (31%) ein PCyR (partielles zytogenetisches Ansprechen), was einem MCyR von 85% entspricht. Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit unbehandelter Ph+ CML in der chronischen Phase wurden in eine offene, multizentrische, einarmige Phase II-Studie aufgenommen und wurden mit Imatinib 340 mg/m²/d behandelt. Es fand sich ein CHR bei 78% der Patienten nach 8 Wochen Therapie und ein CCyR (komplettes zytogenetisches Ansprechen) von 65% (vergleichbar mit Resultaten bei Erwachsenen) nach 3 bis 10 Monaten Behandlung.

Klinische Studien bei Ph+ ALL

Erwachsene

In einer kontrollierten Studie (ADE10) mit Imatinib versus Chemotherapie bei 55 neu diagnostizierten Patienten im Alter von 55 Jahren und älter führte Imatinib als Induktionstherapie zu einem signifikant höheren CHR als die Standard-Induktions-Chemotherapie (96.3% vs. 50%; $p = 0.0001$). Alle Patienten erhielten Imatinib in Kombination mit Standardtherapie (GM-ALL-Schema). Es fand sich keine Differenz in der Remissionsdauer, dem krankheitsfreien Überleben oder Gesamtüberleben. Die Patienten mit einem kompletten molekularen Ansprechen hatten ein besseres Ergebnis in Bezug auf die Remissionsdauer ($p = 0.01$) und dem krankheitsfreien Überleben ($p = 0.02$).

Resultate bei Patienten mit Ph+ ALL ($n = 211$), bei welchen Imatinib mit anderen Therapieschemata in unkontrollierten Studien kombiniert wurde, zeigten ein CHR von 93%. Die komplette molekulare Ansprechrate betrug 48%.

Kinder/Jugendliche

In einer offenen, multizentrischen, nicht-randomisierten, sequentiellen Kohorten-Phase III Studie (Studie I2301) wurden 93 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit Ph+ALL mit Imatinib in Kombination mit einer multimodalen Chemotherapie behandelt (täglich 340 mg/m² Imatinib). Imatinib wurde intermittierend in den Kohorten 1 bis 5 verabreicht, mit zunehmender Dauer und früherem Beginn der Imatinib-Therapie von Kohorte zu Kohorte. In Kohorte 5 wurde Imatinib als kontinuierliche, tägliche Therapie verabreicht und hier zeigte sich im Vergleich zu den Kohorten 1 bis 3 ein Anstieg im ereignisfreien Überleben (EFS) über 4 Jahre und gegenüber historischen Kontrollen mit Chemotherapie allein von 83.6% vs. 44.8%. Die Häufigkeit der Stammzelltransplantationen war in Kohorte 5 signifikant niedriger als in den anderen Kohorten.

Klinische Studien bei aggressiver SM

In Studie B2225 wurden 5 Patienten mit systemischer Mastozytose mit Imatinib von 100 bis 400 mg pro Tag behandelt. Über weitere 25 Patienten wurde in der Literatur berichtet. Diese wurden ebenfalls mit 100 bis 400 mg pro Tag behandelt. Von diesen 30 Patienten erreichten 10 (33%) ein CHR und 9 (30%) ein partielles hämatologisches Ansprechen. 8 der Patienten hatten eine FIP1L1-PDGFR Mutation, alle Patienten mit Ansprechen hatten eine Sonderform der Mastozytose mit Eosinophilie und alle waren Männer. Bei einer D816V KIT Mutation fand sich kein Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens ist bisher mit 1 bis mehr als 30 Monaten dokumentiert.

Klinische Studien bei HES

Neben 14 Patienten in Studie B2225 sind 162 Patienten in der Literatur dokumentiert. 107 Patienten erreichten ein CHR (61%). Alle 61 Patienten (100%) mit einer Fusion von FIP1L1-PDGFR-alpha Fusion erreichten ein CHR. Im Allgemeinen wurden Dosen von Imatinib 100 bis 400 mg pro Tag verabreicht. Die Dauer der bisher dokumentierten Behandlung reicht von 1 bis 44 Monaten. Bei 10 Patienten mit kardialen Komplikationen (z.B. Löffler Endokarditis) besserten sich diese rasch nach Beginn der Imatinib-Therapie. Verbesserungen wurden auch bei Beteiligung des ZNS, der Lunge, des Gastrointestinaltraktes und der Nierenfunktion beobachtet.

Klinische Studien bei DFSP

Imatinib wurde in einer offenen, multizentrischen, Phase-II-Studie (Studie B2225) mit 185 Patienten untersucht, welche 12 Patienten mit DFSP einschloss. Der primäre Nachweis der Wirksamkeit basierte auf der objektiven Ansprechrate. Behandelt wurde mit Imatinib 800 mg/d. Das Alter der DFSP-Patienten war zwischen 23 und 75 Jahre; DFSP war metastasiert, lokal rezidivierend nach einer initialen Resektion und eine weitere operative Intervention zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war nicht möglich. Über weitere 6 DFSP-Patienten im Alter von 18 Monaten bis 49 Jahren, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde in 5 publizierten Einzelberichten berichtet. Die Gesamtpopulation, die wegen DFSP behandelt wurde, umfasste 18 Patienten, 8 davon mit metastasierter Erkrankung. Die Erwachsenen in der veröffentlichten Literatur wurden entweder mit Imatinib 400 mg/d (4 Patienten) oder 800 mg/d (1 Patient) behandelt. 12 der 18 Patienten erreichten entweder ein komplettes Ansprechen (7 Patienten) oder wurden operativ nach einem partiellen Ansprechen krankheitsfrei (5 Patienten, eingeschlossen 1 Kind) mit einer insgesamt kompletten Ansprechrate von 67%. Weitere 3 Patienten erreichten ein partielles Ansprechen mit einer Gesamtansprechrate von 83%. Von den 8 Patienten mit metastasierter Erkrankung sprachen 5 (62%) Patienten an, wovon 3 (37%) vollständig ansprachen.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik von Imatinib wurde in einem Dosisbereich von 25 bis 1000 mg nach Einzeldosis und im «steady state» untersucht. Die Zunahme der mittleren AUC war im Bereich von 25-1000 mg Imatinib dosisproportional. Nach wiederholter Gabe betrug die Akkumulation im Gleichgewichtszustand (steady state) das 1.5- bis 2.5-fache.

Absorption

Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Imatinib beträgt 98%. Der Variationskoeffizient für die Plasma-AUC von Imatinib liegt nach oraler Gabe zwischen 40-60%. Nach Gabe mit einer fettreichen Mahlzeit wird die Absorptionsrate von Imatinib verglichen mit dem Nüchternzustand geringfügig vermindert (11% Abnahme der C_{max} und Verlängerung der t_{max}) mit einer geringen Reduktion der AUC (7.4%).

Distribution

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 95%, hauptsächlich an Albumin, geringfügig an alphasaurer Glykoprotein und mit nur sehr geringer Bindung an Lipoprotein. Die Körperverteilung ist mit einem Distributionsvolumen von 4.9 l/kg Körpergewicht hoch. Der Anteil in den Erythrozyten ist gering. Die Verteilung in den Körpergeweben ist nur präklinisch dokumentiert. Hier findet sich eine hohe Aufnahme in die Nebennieren, Genitalien und nur eine geringe Aufnahme in das zentrale Nervensystem.

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 16% der AUC von Imatinib und seine Plasmaproteinbindung entspricht derjenigen von Imatinib. Imatinib ist ein Substrat von CYP3A4 und ein Inhibitor von CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 und CYP2C19 und kann somit den Metabolismus gleichzeitig verabreichter Arzneimittel beeinflussen (s. «Interaktionen»). Imatinib ist ein Inhibitor der Glucuronidierung (s. «Interaktionen»).

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Imatinib ist 18 h, die seines aktiven Metaboliten 40 h. Etwa 81% der Dosis werden innerhalb von 7 d 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. Die Anteile des aktiven Metaboliten und der Muttersubstanz sind in den Fäzes und im Urin gleich. Die mittlere scheinbare Eliminationshalbwertszeit, die auf der Basis der Einzeldosis-PK-Studie geschätzt wurde, betrug 13.5 Stunden. Die Halbwertszeit aller ¹⁴C-markierten Komponenten im Plasma lag bei 41-72 Stunden.

Kinetik spezieller Patientengruppen

In populationskinetischen Untersuchungen fanden sich kein Geschlechtsunterschied und eine beim Erwachsenen zu vernachlässigende Gewichtsabhängigkeit.

Pädiatrie

Bei Kindern und Jugendlichen führten Dosierungen von 260 bzw. 340 mg/m² zur gleichen 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/d resultierte in einer 1.7-fachen Akkumulation bei wiederholter einmal täglicher Dosierung.

Ältere Patienten

In klinischen Studien, in welchen über 20% der Patienten 65 Jahre oder älter waren, wurden keine signifikanten, altersbedingten Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

Niereninsuffizienz

Verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion haben Patienten mit milder bis mittelschwerer Niereninsuffizienz eine höhere Plasmaexposition. Die Erhöhung beträgt in etwa das 1.5- bis 2-fache. Dies wird mit einer 1.5-fachen Erhöhung des sauren alpha-Glykoproteins erklärt.

Leberinsuffizienz

In einer Studie mit Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz erhöhte sich die durchschnittliche Exposition von Imatinib (Dosis-normalisierte AUC) verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion nicht. Die Leberfunktion wurde nicht nach Child Pugh, sondern wie folgt eingeteilt:

Mild: Totales Bilirubin >1-1.5 IULN; SGOT normal oder <3 IULN.

Mittelschwer: Totales Bilirubin >1.5-3.0 IULN; SGOT beliebig.

Schwer: Totales Bilirubin >3-10 IULN; SGOT beliebig.

Präklinische Daten

Unter chronischer Imatinib-Behandlung trat bei Ratten eine erhöhte Rate opportunistischer Infektionen auf, bei Affen zeigte sich eine Verschlechterung normalerweise unterdrückter Malariainfektionen. In Langzeitstudien zur Kanzerogenität beobachtete nicht-neoplastische Läsionen betrafen kardiovaskuläres System, Niere, Pankreas, endokrine Organe und Zähne. Die wichtigsten Veränderungen beinhalteten chronisch progressive Nephropathie (in weiblichen Tieren), kardiale Hypertrophie und Dilatation, welche vereinzelt zu einer Herzinsuffizienz führten.

Mutagenität

Imatinib zeigte keine genotoxischen Eigenschaften in einem bakteriellen Test *in vitro* (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 auf klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) 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.

Reproduktionstoxizität

Männliche Ratten, die in einer Fertilitätsstudie 70 Tage lang mit 60 mg/kg, (entspricht etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/d, auf Basis der Körperoberfläche) behandelt wurden, zeigten ein vermindertes Hoden- und Nebenhodengewicht und eine verringerte Spermienmotilität. Eine leichte bis mässige Verminderung der Spermatogenese wurde auch bei Hunden unter oralen Dosen von >30 mg/kg beobachtet. In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten ergab sich kein Effekt auf die Verpaarung oder auf die Zahl trächtiger Tiere. Eine Dosierung von 60 mg/kg, nicht aber Dosen von ≤20 mg/kg, resultierten in einem signifikant erhöhten Postimplantationsverlust und einer verminderten Anzahl lebender Feten.

In einer Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten erhielten weibliche Tiere während der Trächtigkeit (Implantation) und der Laktation orale Imatinibmesilat-Dosen von bis zu 45 mg/kg/Tag. Bei fünf Tieren (20.8%) in der 45 mg/kg/Tag-Gruppe wurde an den Tagen 14 bzw. 15 der Trächtigkeit

ein roter vaginaler Ausfluss beobachtet, dessen Bedeutung unbekannt ist, da alle Weibchen lebensfähige Jungtiere zur Welt brachten und bei keinem der Weibchen ein erhöhter Verlust von Feten nach der Implantation beobachtet wurde. Andere maternale Effekte, die nur bei der Dosis von 45 mg/kg/Tag (etwa die Hälfte der maximalen Humandosis von 800 mg/Tag, bezogen auf die Körperoberfläche) festgestellt wurden, umfassten eine erhöhte Anzahl von Totgeburten und eine erhöhte Anzahl von Nachkommen, die in den Tagen 0 bis 4 nach der Geburt 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 und eine verminderte Zahl von lebensfähigen Feten beobachtet wurden. Der no observed adverse effect level (NOAEL) betrug 15 mg/kg/d (ein Viertel der maximalen Dosis von 800 mg beim Menschen, auf Basis der Körperoberfläche) für die Muttertiere und die F1-Generation.

Imatinib war teratogen bei Ratten, wenn es während der Organogenese in Dosen von ≥ 100 mg/kg gegeben wurde, was etwa dem Anderthalbfachen der maximalen klinischen Dosis von 800 mg/d entspricht. Die teratogenen Effekte beinhalteten Exenzephalie oder Enzephalozele sowie fehlende/reduzierte frontale und/oder fehlende parietale Knochen. Bei Dosen von ≤ 30 mg/kg wurden derartige Effekte nicht beobachtet.

Bei Kaninchen wurden bei Dosen, die 1.5-mal höher waren als die maximale Humandosis von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche, keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsparameter in Bezug auf Implantationsstellen, Anzahl lebender Feten, Geschlechterverhältnis oder fetales Gewicht beobachtet. Die Untersuchungen der Feten zeigten keine arzneimittelbedingten morphologischen Veränderungen.

Die in einer Studie zur Entwicklungstoxizität bei juvenilen Ratten (Tage 10 bis 70 post partum) identifizierten Zielorgane (Immunsystem, Gastrointestinaltrakt, Herz, Niere, Reproduktionsorgane) entsprechen den für adulte Tiere ermittelten. Die systemische Exposition in Weibchen war nur geringfügig höher als in Männchen, bei ausgeprägter Variabilität der Daten, weshalb keine einheitlichen Geschlechtsunterschiede festgestellt werden konnten. Unter einer Exposition, die etwa dem 0.3- bis 2-Fachen der durchschnittlichen pädiatrischen Exposition unter der empfohlenen Höchstdosis von 340 mg/m² entsprach, wurden vorübergehende Effekte auf das Wachstum sowie eine Verzögerung der vaginalen Öffnung und der präputialen Separation beobachtet. Der NOAEL wurde mit 5 mg/kg/Tag ermittelt (entsprechend dem 0.06-Fachen der humanen Exposition, AUC, bei 340 mg/m²). Ab einer Exposition (AUC), die etwa dem 3-Fachen der durchschnittlichen pädiatrischen Exposition unter der empfohlenen Höchstdosis von 340 mg/m² entsprach, wurden Todesfälle beobachtet.

Kanzerogenität

In der 2-Jahres-Karzinogenitätsstudie an Ratten führte Imatinib zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Lebensdauer der Weibchen (≥ 30 mg/kg/d) und Männchen (60 mg/kg/d).

Histopathologische Untersuchungen der verstorbenen Ratten zeigten Kardiomyopathie (beide Geschlechter), chronisch progressive Nephropathie (Weibchen) und Papillome der Präputialdrüse als Hauptursache für deren Tod oder die Tötung der Tiere. Organe mit neoplastischen Veränderungen waren Nieren (Adenome/Karzinome), Harnblase und, Harnröhre (Papillome), Präputial- und Klitorisdrüse, Dünndarm (Adenomkarzinome), Nebenschilddrüsen (Adenome), Nebennierendrüsen (benigne und maligne medulläre Tumore) und drüsenloser Vormagen (Papillome/Karzinome). Die «no observed effect levels» (NOEL) für die verschiedenen Zielorgane mit neoplastischen Läsionen waren 30 mg/kg/d bei den Nieren, der Harnblase, der Harnröhre, dem Dünndarm, den Nebenschilddrüsen, den Nebennierendrüsen, dem drüsenlosem Vormagen und 15 mg/kg/d bei der Präputial- und Klitorisdrüse.

Die Papillome/Karzinome der Präputial-/Klitorisdrüse wurden bei Dosen von ≥ 30 mg/kg/d gefunden, was in etwa der 0.5-fachen bzw. 0.3-fachen täglichen Dosis von 400 mg/d bzw. 800 mg/d bei Erwachsenen und der 0.4-fachen täglichen Dosis (berechnet auf Basis der AUC) bei 340 mg/m²/d bei Kindern und Jugendlichen entspricht. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist nicht bekannt, ein Risiko für den Menschen kann nicht ausgeschlossen werden. Eine Analyse der Sicherheitsdaten aus klinischen Studien und aus Berichten spontaner unerwünschter Wirkungen zeigten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung keine Evidenz einer erhöhten Häufigkeit maligner Veränderungen bei Patienten, welche mit Imatinib behandelt wurden.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei 15-30°C lagern.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

65580 (Swissmedic).

Packungen

Filmtabletten zu 100 mg (teilbar): 30 und 60 [A].

Filmtabletten zu 200 mg: 30 und 60 [A].

Filmtabletten zu 400 mg: 30 und 60 [A].

Zulassungsinhaberin

Devatis AG, 6330 Cham.

Stand der Information

April 2022.