

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> Imanivec® 400 mg Filmtabletten</p>	<p>sener Patienten mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.</p>	<p>Die empfohlene Dosierung von Imanivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der chronischen Phase der CML 400 mg/Tag. Die chronische Phase der CML liegt vor, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt sind: Blasten &lt; 15% im Blut und Knochenmark, Basophile im peripheren Blut &lt; 20%, Thrombozyten &gt; 100 x 10<sup>9</sup>/l.</p>
<p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b> Jede Filmtablette enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).</p>	<p>Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit CML basiert die Wirksamkeit von Imatinib auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und auf dem progressionsfreien Überleben, auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten bei Ph<sup>+</sup> ALL, MDS/MPD, auf der hämatologischen Ansprechrate bei HES/CEL und auf den objektiven Ansprechraten bei erwachsenen Patienten mit DFSP. Die Erfahrung mit der Anwendung von Imatinib bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Außer bei einer neudiagnostizierten CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben bei diesen Erkrankungen belegen.</p>	<p>Die empfohlene Dosierung von Imanivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der akzelerierten Phase 600 mg/Tag. Die akzelerierte Phase liegt vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: Blasten ≥ 15%, aber &lt; 30% im Blut oder Knochenmark, Blasten + Promyelozyten ≥ 30% im Blut oder Knochenmark (vorausgesetzt &lt; 30% Blasten), Basophile im peripheren Blut ≥ 20%, Thrombozyten &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/l unabhängig von der Therapie.</p>
<p><u>Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:</u> Lactose-Monohydrat. Jede Filmtablette enthält 456 mg Lactose.</p>		
<p>Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.</p>		
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b> Filmtablette</p>		
<p>Orange-braune, ovale (Abmessungen 22 mm x 9 mm), bikonvexe Filmtabletten.</p>		
<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b></p>		
<p><b>4.1 Anwendungsgebiete</b> Imanivec ist angezeigt zur Behandlung von</p>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph<sup>+</sup>) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarkstransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird.</li> <li>– Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, der Akzelerationsphase oder in der Blastenkrise.</li> <li>– Erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie.</li> <li>– Erwachsenen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Ph<sup>+</sup> ALL als Monotherapie.</li> <li>– Erwachsenen Patienten mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genuumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor).</li> <li>– Erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFR<math>\alpha</math>-Umlagerung.</li> </ul>	<p><b>4.2 Dosierung und Art der Anwendung</b> <u>Dosierung</u></p>	<p>Die empfohlene Dosierung von Imanivec beträgt bei erwachsenen Patienten in der Blastenkrise 600 mg/Tag. Die Blastenkrise ist definiert als ≥ 30% Blasten im Blut oder Knochenmark oder dem Vorliegen einer extramedullären Erkrankung außer einer Hepatosplenomegalie.</p>
<p>Die Wirkung von Imanivec auf das Ergebnis einer Knochenmarkstransplantation wurde nicht untersucht.</p>	<p>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.</p>	<p>Dauer der Behandlung: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht.</p>
<p>Imanivec ist angezeigt zur</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und erwach-</li> </ul>	<p>Für Dosierungen, die von 400 mg und 800 mg abweichen (siehe Dosierungsanleitung unten), stehen teilbare 100 mg Tabletten zur Verfügung.</p>	<p>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.</p>
	<p>Die verschriebene Dosis sollte 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 sollten.</p>	
	<p>Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Filmtabletten zu schlucken, können die Tabletten in einem Glas Wasser ohne Kohlensäure oder Apfelsaft aufgelöst werden. Die erforderliche Anzahl Tabletten sollte in eine angemessene Menge des Getränkes (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.</p>	
	<p><u>Dosierung bei erwachsenen Patienten mit CML</u></p>	<p><u>Dosierung bei Kindern mit CML</u> Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche vorgenommen werden (mg/m<sup>2</sup>). Für Kinder und Jugendliche in der chronischen Phase</p>

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

der CML, bzw. weiter fortgeschrittenen Stadien der CML wird eine tägliche Dosis von 340 mg/m<sup>2</sup> 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 auf gegenwärtigen Zeitpunkt auf einer kleinen Zahl pädiatrischer Patienten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern unter 2 Jahren liegen nicht vor.

Eine Dosiserhöhung von täglich 340 mg/m<sup>2</sup> auf täglich 570 mg/m<sup>2</sup> (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden) bei Kindern und Jugendlichen kann bei Abwesenheit schwerer Nebenwirkungen des Arzneimittels und bei Fehlen nicht-Leukämie-bedingter Neutropenie oder Thrombozytopenie unter folgenden Umständen in Betracht gezogen werden: Progression der Erkrankung (zu jeder Zeit), keine zufriedenstellende hämatologische Remission nach mindestens 3 Monaten Behandlung, fehlende zytogenetische Remission nach 12 Monaten Behandlung oder Verschwinden einer vorher erreichten hämatologischen und/oder zytogenetischen Remission. Die Patienten müssen nach einer Dosiserhöhung engmaschig überwacht werden, weil die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen bei höheren Dosierungen ansteigt.

### Dosierung bei erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL

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

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

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

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

### Dosierung bei Kindern mit Ph+ ALL

Bei Kindern sollte die Dosierung auf der Basis der Körperoberfläche (mg/m<sup>2</sup>) erfolgen. Eine Dosis von 340 mg/m<sup>2</sup> täglich wird bei Kindern mit Ph+ ALL empfohlen (eine Gesamtdosis von 600 mg darf nicht überschritten werden).

### Dosierung bei MDS/MPD

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

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

### Dosierung bei HES/CEL

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

Bei Abwesenheit von Nebenwirkungen kann eine Dosissteigerung von 100 mg auf 400 mg erwogen werden, wenn Untersu-

chungen ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie zeigen.

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

### Dosierung bei DFSP

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

### Dosisanpassung auf Grund von Nebenwirkungen

#### *Nicht-hämatologische Nebenwirkungen*

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

Wenn Bilirubin erhöhungen den laborspezifischen oberen Normwert um mehr als das Dreifache oder wenn Erhöhungen der Lebertransaminasen diesen Wert um mehr als das Fünffache überschreiten, muss Imatinib solange abgesetzt werden, bis die Bilirubinwerte auf weniger als das 1,5fache und die Transaminasenwerte auf weniger als das 2,5fache der laborspezifischen oberen Normwerte zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Imatinib mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden. Bei Erwachsenen 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 und Jugendlichen von 340 mg/m<sup>2</sup> auf 260 mg/m<sup>2</sup>/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)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l und/oder Thrombozyten < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.  2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
CML in der chronischen Phase, MDS/MPD (Startdosis 400 mg) HES/CEL (bei einer Dosis von 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l und/oder Thrombozyten < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.  2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
		3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

		und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$ Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 300 mg Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der chronischen Phase bei Kindern (bei Dosen von 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).</li> <li>3. Bei Wiederauftreten von ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> und/oder Thrombozyten <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 260 mg/m<sup>2</sup> Imatinib wieder aufnehmen.</li> </ol>
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise und Ph+ ALL (Startdosis 600 mg)	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie).</li> <li>2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib Dosis auf 400 mg.</li> <li>3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 300 mg.</li> <li>4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, und dann die Behandlung mit 300 mg wieder aufnehmen.</li> </ol>
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise bei Kindern (Startdosis 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ und/oder Thrombozyten $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie).</li> <li>2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib Dosis auf 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, und dann die Behandlung mit 200 mg/m<sup>2</sup> wieder aufnehmen.</li> </ol>
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"> <li>1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> und Thrombozyten <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Imatinib.</li> <li>3. Bei Wiederauftreten von ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> und/oder Thrombozyten <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math> Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 400 mg Imanivec wieder aufnehmen.</li> </ol>

ANC= Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten  
<sup>a</sup> Auftreten nach mindestens 1-monatiger Behandlung

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

### Besondere Patientenpopulationen

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

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

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

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

ULN= Oberer Normwert für das Labor (Upper Limit of Normal)

ASAT= Aspartataminotransferase

**Niereninsuffizienz:** Patienten mit Niereninsuffizienz oder dialysepflichtigen Patienten sollte die empfohlene Mindestdosis von 400 mg pro Tag als Anfangsdosis gegeben werden. Bei diesen Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Die Dosis kann reduziert werden, falls sie nicht vertragen wird. Falls sie vertragen wird, kann die Dosis im Falle fehlender Wirksamkeit erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

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

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

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

din) oder Warfarin und anderen Cumarin-Derivaten (siehe Abschnitt 4.5).

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

#### Hypothyreoidismus

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

#### Hepatotoxizität

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

Es sollte beachtet werden, dass Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, Lebermetastasen haben können,

die zu einer Funktionseinschränkung der Leber führen können.

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

#### Flüssigkeitsretention

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

#### Patienten mit Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder mit

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

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

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

### Gastrointestinale Blutungen

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

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

### Tumor-Lyse-Syndrom

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

### Hepatitis-B-Reaktivierung

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

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

### Phototoxizität

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

### Thrombotische Mikroangiopathie

BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) wurden mit der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) in Zusammenhang gebracht, unter anderem in Einzelfallberichten zu Imanivec (siehe Abschnitt 4.8). Treten bei einem Patienten, der Imanivec einnimmt, Labor- oder klinische Be-

funde 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 Imanivec nicht wieder aufgenommen werden.

### Laboruntersuchungen

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

Es gibt Fallberichte über Wachstumsverzögerung unter Imatinib bei Kindern und Ju-

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

Imanivec enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib erhöhen können:

Substanzen, welche die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP3A4 hemmen (z. B. Proteaseinhibitoren wie Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Nelfinavir, Boceprevir; Azol-Antimykotika einschließlich Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol; bestimmte Makrolide wie Erythromycin, Clarithromycin und Telithromycin), können die Verstoffwechslung 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-Exposition (Zunahme der mittleren  $C_{max}$  und AUC von Imatinib um 26% bzw. 40%). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib mit Inhibitoren der CYP3A4-Familie.

#### Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib vermindern können:

Substanzen, welche die Cytochrom-CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon oder *Hypericum perforatum* auch als Johanniskraut bekannt), können die Imatinib-Konzentration signifikant vermindern. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Die Vorbehandlung mit Mehrfachdosen von 600 mg Rifampicin, gefolgt von einer Einzeldosis von 400 mg Imatinib, führte zu einer Abnahme von  $C_{max}$  und  $AUC_{(0-\infty)}$  um mindestens 54% und 74% der entsprechenden Werte ohne Rifampicin-Behandlung. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Patienten mit malignen Gliomen beobachtet, die während der Imatinib-

Behandlung enzyminduzierende antiepileptische Arzneimittel (EIAEDs) wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin angewendet haben. Die AUC von Imatinib im Plasma nahm im Vergleich mit Patienten, die nicht mit EIAEDs behandelt wurden, um 73% ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib sollte vermieden werden.

#### **Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib verändert werden können**

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

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

*In vitro* inhibiert Imatinib die Aktivität des Cytochrom-P450-Isoenzym CYP2D6 bei den gleichen Konzentrationen, die auch die CYP3A4-Aktivität hemmen. Imatinib in einer Dosierung von zweimal täglich 400 mg hatte einen inhibitorischen Effekt auf die CYP2D6-vermittelte Metabolisierung von Metoprolol, wobei  $C_{max}$  und AUC von Metoprolol um etwa 23% (90% Konfidenzintervall [1,16-1,30]) angehoben wurden. Dosisanpassungen scheinen nicht erforderlich zu sein, wenn Imatinib gleichzeitig mit CYP2D6-Substraten verabreicht wird. Bei CYP2D6-Substraten mit engem therapeutischem Fenster wie Metoprolol ist jedoch Vorsicht geboten. Bei Patienten, die mit Metoprolol behandelt werden, sollte eine klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

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

sen von Imatinib und Paracetamol wurden nicht untersucht.

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

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

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

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber aufgeklärt werden, während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

#### Schwangerschaft

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

#### Stillzeit

Es liegen begrenzte Informationen zum Übergang von Imatinib in die Muttermilch vor. Studien mit zwei stillenden Frauen haben gezeigt, dass sowohl Imatinib als auch sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen können. Der Milch-Plasma-

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

Quotient für Imatinib wurde bei einer einzelnen Patientin mit 0,5 und für den Metaboliten mit 0,9 bestimmt, was auf eine größere Verteilung des Metaboliten in die Muttermilch schließen lässt. Bezüglich der Gesamtkonzentration von Imatinib und dem Metaboliten sowie der maximalen täglichen Milchaufnahme von Kindern kann von einer geringen Gesamtexposition ausgegangen werden (~10% einer therapeutischen Dosis). Da allerdings die Wirkungen einer niedrig dosierten Exposition eines Kindes mit Imatinib nicht bekannt sind, dürfen Frauen unter Imatinib-Behandlung nicht stillen.

### Fertilität

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

In den klinischen Studien bei CML wurde ein Abbruch der Arzneimittelbehandlung auf Grund arzneimittelbedingter Nebenwirkungen bei 2,4% der neu diagnostizierten Patienten, bei 4% der Patienten in der späten chronischen Phase nach Versagen von Interferon-Therapie, bei 4% der Patienten in der akzelerierten Phase nach Versagen von Interferon-Therapie und bei 5% der Patienten in der Blastenkrise nach Versagen von Interferon-Therapie beobachtet. Bei einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, wurde die Gabe der Studienmedikation bei 4% der Patienten auf Grund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen unterbrochen.

Die Nebenwirkungen waren bei allen Indikationen mit zwei Ausnahmen vergleichbar. Myelo-suppression trat bei CML-Patienten häufiger auf als bei einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung. Dies ist wahrscheinlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. In der Studie an Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, wiesen 7 (5%) der Patienten 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 Hautausschlag. Oberflächenödeme wurden in allen Studien gefunden und wurden vorwiegend als periorbitale Ödeme oder Ödeme der unteren Gliedmaßen beschrieben. Diese Ödeme waren jedoch selten schwer und können mit Diuretika, anderen supportiven Maßnahmen oder durch Reduktion der Imatinib-Dosis beherrscht werden.

Im Rahmen der Kombinationstherapie von Imatinib mit Hochdosis-Chemotherapie

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

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

### Nebenwirkungen

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

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

Die Nebenwirkungen und ihre Häufigkeitsangaben sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich:	Herpes zoster, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pneumonie <sup>1</sup> , Sinusitis, Zellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Sepsis
Selten:	Pilzinfektionen
Nicht bekannt:	Hepatitis-B-Reaktivierung*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Selten:	Tumor-Lyse-Syndrom
Nicht bekannt:	Tumorblutungen/Tumornekrose*

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
<i>Nicht bekannt:</i>	Anaphylaktischer Schock*
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Neutrozytopenie, Thrombozytopenie, Anämie
<i>Häufig:</i>	Panzytopenie, fiebrige Neutrozytopenie
<i>Gelegentlich:</i>	Thrombozythämie, Lymphozytopenie, Knochenmarkdepression, Eosinophilie, Lymphadenopathie
<i>Selten:</i>	Hämolytische Anämie, thrombotische Mikroangiopathie
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Appetitlosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Hypokaliämie, verstärkter Appetit, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Dehydratation, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie
<i>Selten:</i>	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Depression, verminderte Libido, Angstzustände
<i>Selten:</i>	Verwirrheitszustände
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen <sup>2</sup>
<i>Häufig:</i>	Schwindel, Parästhesie, Geschmacksstörungen, Hypästhesie
<i>Gelegentlich:</i>	Migräne, Schläfrigkeit, Synkope, periphere Neuropathie, Gedächtnisschwäche, Ischiasbeschwerden, „Restless-Legs-Syndrom“, Tremor, Hirnblutung
<i>Selten:</i>	Erhöhter intrakranieller Druck, Konvulsionen, Sehnervenentzündung
<i>Nicht bekannt:</i>	Hirnödem *
<b>Augenerkrankungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Augenlidödem, vermehrter Tränenfluss, Bindehautblutung, Konjunktivitis, trockene Augen, verschwommenes Sehen
<i>Gelegentlich:</i>	Augenschmerzen, Augenreizung, Augenhöhlenödem, Glaskörperhämorrhagie, Retinablutungen, Blepharitis, Makulaödem
<i>Selten:</i>	Katarakt, Glaukom, Papillenödem
<i>Nicht bekannt:</i>	Glaskörperhämorrhagie*
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Schwindel, Tinnitus, Hörverlust
<b>Herzkrankungen</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz <sup>3</sup> , Lungenödem
<i>Selten:</i>	Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss
<i>Nicht bekannt:</i>	Perikarditis*, Herztamponade*
<b>Gefäßkrankungen<sup>4</sup></b>	
<i>Häufig:</i>	Plötzliche Hautrötung („Flushes“), Hämorrhagie
<i>Gelegentlich:</i>	Hypertonie, Hämatom, subdurales Hämatom, peripheres Kältegefühl, Hypotonie, Raynaud-Syndrom
<i>Nicht bekannt:</i>	Thrombose/Embolie*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<i>Häufig:</i>	Dyspnoe, Epistaxis, Husten
<i>Gelegentlich:</i>	Pleuraerguss <sup>5</sup> , Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Pharyngitis
<i>Selten:</i>	Rippenfellschmerzen, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Lungenblutung
<i>Nicht bekannt:</i>	Akute respiratorische Insuffizienz <sup>11*</sup> , interstitielle Lungenerkrankung*
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen <sup>6</sup>



## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

<i>Häufig:</i>	Flatulenz, geblähter Bauch, Magen- und Speiseröhrenreflux, Verstopfung, Mundtrockenheit, Gastritis
<i>Gelegentlich:</i>	Stomatitis, Mundulzera, Blutungen im Gastrointestinaltrakt <sup>7</sup> , Aufstoßen, Meläna, Ösophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Lippenentzündung (Cheilitis), Dysphagie, Pankreatitis
<i>Selten:</i>	Kolitis, Ileus, Darmentzündung
<i>Nicht bekannt:</i>	Ileus/Darmobstruktion*, gastrointestinale Perforation*, Divertikulitis*, gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE-Syndrom)*
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
<i>Häufig:</i>	Erhöhte Leberenzyme
<i>Gelegentlich:</i>	Hyperbilirubinämie, Hepatitis, Gelbsucht
<i>Selten:</i>	Leberversagen <sup>8</sup> , Lebernekrose
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Periorbitale Ödeme, Dermatitis/Ekzem/Hautausschlag
<i>Häufig:</i>	Pruritus, Gesichtsödem, trockene Haut, Erythem, Alopezie, nächtliches Schwitzen, Lichtempfindlichkeitsreaktionen
<i>Gelegentlich:</i>	Pustulöser Hautausschlag, Kontusion, vermehrtes Schwitzen, Urtikaria, Hautblutungen, verstärkte Tendenz zu blauen Flecken, Hypotrichose, Hypopigmentierung der Haut, exfoliative Dermatitis, Brüchigwerden der Nägel, Follikulitis, Petechien, Psoriasis, Purpura, Hyperpigmentierung der Haut, bullöser Hautausschlag
<i>Selten:</i>	Akute febrile neutrophile Dermatose (Sweet-Syndrom), Verfärbung der Nägel, angioneurotisches Ödem, bläschenförmiges Exanthem, Erythema multiforme, leukozytoklastische Vaskulitis, Stevens-Johnson-Syndrom, akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP)
<i>Nicht bekannt:</i>	Hand-Fuß-Syndrom (palmar-plantare Erythrodysästhesie)*, Lichenoid Keratose*, Lichen planus*, Toxische epidermale Nekrolyse*, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*, Pseudoporphyrie*
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen einschließlich Myalgie <sup>9</sup> , Arthralgie, Knochenschmerzen <sup>10</sup>
<i>Häufig:</i>	Anschwellen der Gelenke
<i>Gelegentlich:</i>	Gelenk- und Muskelsteifigkeit
<i>Selten:</i>	Muskelschwäche, Arthritis, Rhabdomyolyse/Myopathie
<i>Nicht bekannt:</i>	Avaskuläre Nekrose/Nekrose des Hüftkopfs*, Wachstumsverzögerung bei Kindern*
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Nierenschmerzen, Hämaturie, akutes Nierenversagen, erhöhte Miktionsfrequenz
<i>Nicht bekannt:</i>	Chronisches Nierenversagen
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<i>Gelegentlich:</i>	Gynäkomastie, erektile Dysfunktion, Menorrhagie, unregelmäßige Menstruation, Störungen der Sexualfunktion, Schmerzen der Brustwarzen, Brustvergrößerung, Scrotumödem
<i>Selten:</i>	Hämorrhagisches Corpus luteum/hämorrhagische Ovarialzyste
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Flüssigkeitsretention und periphere Ödeme, Müdigkeit
<i>Häufig:</i>	Schwäche, Fieberzustand, generalisierte Ödeme des Unterhautgewebes (Anasarka), Kältegefühl, Schüttelfrost
<i>Gelegentlich:</i>	Brustschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl
<b>Untersuchungen</b>	
<i>Sehr häufig:</i>	Gewichtszunahme
<i>Häufig:</i>	Gewichtsverlust
<i>Gelegentlich:</i>	Erhöhte Werte für Kreatinin, Kreatinphosphokinase, Laktatdehydrogenase und alkalische Phosphatase im Blut
<i>Selten:</i>	Erhöhte Amylase-Werte im Blut

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

- 1) Pneumonien wurden am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener CML und mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, berichtet.
- 2) Am häufigsten traten Kopfschmerzen bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, auf.
- 3) Auf der Grundlage von Patientenjahren wurden kardiale Ereignisse einschließlich der Stauungsherzinsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener CML häufiger beobachtet als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase.
- 4) Plötzliche Hautrötung („Flushing“) kam am häufigsten bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, vor und Blutungen (Hämatome, Hämorrhagien) bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung und fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise).
- 5) Pleuraergüsse wurden häufiger bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung und bei Patienten mit fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase berichtet.
- 6) und 7) Abdominalschmerzen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt wurden am häufigsten bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, beobachtet.
- 8) Es wurden einige tödliche Fälle von Lebersversagen und Lebernekrose berichtet.
- 9) Nach Markteinführung wurden Muskel- und Skelettschmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib beobachtet.
- 10) Muskel- und Skelettschmerzen und ähnliche Ereignisse wurden häufiger bei CML- als bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, beobachtet.
- 11) Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurden Todesfälle 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  $\geq 750$  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 CML (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 Imatinib beherrscht werden. In seltenen Fällen war jedoch ein dauerhafter Abbruch der Behandlung erforderlich. Bei Kindern mit CML waren die am häufigsten beobachteten Toxizitäten Grad 3- oder Grad 4- Zytopenien einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Im Allgemeinen treten diese Nebenwirkungen innerhalb der ersten paar Monate der Therapie auf.

In der Studie an Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, 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 (WBC) 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 ( $< 5\%$ ) oder 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 Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, 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 Lebersversagen berichtet; einige dieser Fälle endeten tödlich, einschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Paracetamol eingenommen hatte.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

#### *Hepatitis B Reaktivierung*

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### **4.9 Überdosierung**

Die Erfahrung mit höheren Dosen als der empfohlenen therapeutischen Dosis ist begrenzt. Einzelne Fälle einer Imatinib-Überdosierung wurden im Rahmen der Spontanerfassung und in der Literatur be-

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

### Erwachsene

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

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

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

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01XE01.

### Wirkmechanismus

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

kann auch zelluläre Vorgänge inhibieren, die durch die Aktivierung dieser Rezeptorkinasen vermittelt werden.

### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

Imatinib hemmt auch die Tyrosinkinase-Aktivität des PDGF-Rezeptors (Platelet-derived growth factor, PDGF) und des Rezeptors für Stammzellfaktor (stem cell factor, SCF), c-Kit, und inhibiert PDGF- und SCF-vermittelte zelluläre Reaktionen. 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 chronischer myeloischer Leukämie

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

Drei große, internationale, offene und nicht kontrollierte klinische Phase-II-Studien wurden bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph<sup>+</sup>) CML im fortgeschrittenen Stadium, d. h. in der Blastenkrise und in der akzelerierten Phase sowie bei Patienten mit anderen Ph<sup>+</sup>-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<sup>+</sup>-CML

durchgeführt. Darüber hinaus wurden Kinder und Jugendliche in zwei Phase-I-Studien und einer Phase II-Studie behandelt.

In allen klinischen Studien waren 38-40% der Patienten  $\geq$  60 Jahre und 10-12% der Patienten  $\geq$  70 Jahre alt.

*Chronische Phase, neu diagnostiziert:* Diese Phase-III-Studie an Erwachsenen verglich die Behandlung von Imatinib allein mit der Kombination aus Interferon-alpha (IFN) plus Cytarabin (Ara-C). Patienten, die keine Remission (keine komplette hämatologische Remission [CHR] nach 6 Monaten, erhöhte Leukozytenzahl [WBC], keine gute zytogenetische Remission [MCyR] nach 24 Monaten), Verlust der Remission (Verlust CHR oder MCyR) oder schwere Unverträglichkeit gegenüber der Behandlung zeigten, konnten in den alternativen Behandlungsarm wechseln. Im Imatinib-Arm wurden die Patienten mit 400 Mg täglich behandelt. Im IFN-Arm wurden die Patienten mit einer Zieldosisierung von 5 Mio IU /m<sup>2</sup>/Tag subkutan verabreichtem IFN in Kombination mit subkutan verabreichtem Ara-C in einer Dosierung von 20 mg/m<sup>2</sup>/Tag über 10 Tage/Monat behandelt.

Insgesamt wurden 1.106 Patienten randomisiert, 553 in jeden Arm. Die beiden Arme waren hinsichtlich der Ausgangsprofile der Patienten gut ausbalanciert. Das Alter betrug im Median 51 Jahre (18-70 Jahre), wobei 21,9%  $>$  60 Jahre waren. 59% waren männlich und 41% weiblich; 89,9% waren Kaukasier und 4,7% Farbige. Sieben Jahre nach Einschluss des letzten Patienten betrug die mediane Dauer bei der First-Line-Therapie 82 Monate im Imatinib-Arm bzw. 8 Monate im IFN-Arm. Die mediane Dauer bei der Second-Line-Therapie mit Imatinib betrug 64 Monate. Bei Patienten unter First-line-Therapie mit Imatinib lag die durchschnittlich verabreichte Tagesdosis insgesamt bei 406  $\pm$  76 mg. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. Progression wurde definiert als eines der folgenden Ereignisse: Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise, Tod, Verlust CHR oder MCyR oder, bei Patienten, die keine CHR erreichten, ein Anstieg der Leukozytenzahl trotz geeigneter therapeutischer Maßnahmen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte sind gute zytogenetische Remission, hämatologische Remission, molekulare Remission (Ermittlung der minimalen residualen Erkrankung), Zeit bis zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise und Überlebenszeit. Die Ansprechraten sind in Tabelle 2 dargestellt.

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

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

\* p<0,001, Fishers exakter Test  
 \*\* Prozentangaben zur molekularen Remission basieren auf den verfügbaren Proben

**Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥ 4 Wochen):**  
 Leukozyten < 10 x 10<sup>9</sup>/l, Thrombozyten < 450 x 10<sup>9</sup>/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 ≥ 3log-Stufen (gemessen mit real-time quantitativer reverser Transkriptase-PCR) im Vergleich zum standardisierten Ausgangswert.

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

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

Der geschätzte Anteil von Patienten ohne Progression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nach 84 Monaten war signifikant höher im Imatinib-Arm im Vergleich zum IFN-Arm (92,5% versus 85,1%, p < 0,001). Die jährliche Progressionsrate in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise nahm im Therapieverlauf ab und betrug im vierten und fünften Jahr weniger als jährlich 1%. Der geschätzte Anteil von progressionsfrei Überlebenden nach 84 Monaten be-

trug 81,2% im Imatinib-Arm und 60,6% im Kontrollarm (p < 0,001). Die jährlichen Progressionsraten für jede Art der Progression nahmen ebenso bei Imatinib im zeitlichen Verlauf ab.

Insgesamt starben 71 (12,8%) Patienten im Imatinib-Arm und 85 (15,4%) Patienten im IFN + Ara-C-Arm. Nach 84 Monaten betrug das geschätzte Gesamtüberleben 86,4% (83, 90) im randomisierten Imatinib-Arm versus 83,3% (80, 87) im IFN + Ara-C-Arm (p=0,073, log-rank-Test). Dieser Time-to-event-Endpunkt wird durch die hohe Rate an Therapiewechseln von IFN + Ara-C zu Imatinib stark beeinflusst. Der Einfluss der Imatinib-Behandlung auf das Überleben bei neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase wurde weiterhin in einem retrospektiven Vergleich der oben berichteten Imatinib-Daten mit den Primärdaten aus einer anderen Phase-III-Studie untersucht, in der IFN + Ara-C (n=325) in einem identischen Therapieregime eingesetzt wurde. In dieser retrospektiven Analyse wurde die Überlegenheit von Imatinib gegenüber IFN + Ara-C in Bezug auf das Gesamtüberleben gezeigt (p < 0,001); innerhalb von 42 Monaten sind 47 (8,5%) Imatinib-Patienten und 63 (19,4%) IFN + Ara-C-Patienten gestorben.

Das Ausmaß der zytogenetischen Remission und des molekularen Ansprechens hat einen deutlichen Einfluss auf die Langzeitergebnisse bei Imatinib-Patienten. Geschätzte 96% (93%) der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine CCyR (PCyR) erreicht hatten, zeigten nach 84

Monaten keine Progression in die akzelerierte Phase/Blastenkrise. Dagegen waren nur 81% der Patienten, die innerhalb von 12 Monaten eine MCyR zeigten, nach 84 Monaten ohne Progression in die fortgeschrittene CML (p < 0,001 insgesamt, p=0,25 zwischen CCyR und PCyR). Für Patienten mit einer Reduktion der Bcr-Abl-Transkripte von mindestens 3 Logarithmen nach 12 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei in die akzelerierte Phase/Blastenkrise zu bleiben, 99% nach 84 Monaten. Ähnliche Ergebnisse wurden auf der Basis einer Analyse zum Zeitpunkt nach 18 Monaten gefunden.

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

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

binerhöhungen. 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<sup>+</sup>-Metaphasen im Knochenmark).

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

**Akzelerierte Phase:** 235 erwachsene Patienten in der akzelerierten Phase wurden in die

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

Der primäre Wirksamkeitsparameter war das Ausmaß der hämatologischen Remission: Komplette hämatologische Remission, keine Leukämie mehr nachweisbar (Verschwinden der Blasten aus Knochenmark und Blut, jedoch keine komplette hämatologische Rekonstitution) oder Wiedereintritt in die chronische Phase der CML. Bei 71,5% der Patienten konnte eine hämatologische Remission nachgewiesen werden (vgl. Tabelle 3). Als wichtiges Ergebnis zeigte sich bei 27,7% der Patienten auch eine gute zytogenetische Remission, die bei 20,4% (bestätigt 16%) der Patienten komplett war. Bei den Patienten, die mit 600 mg behandelt wurden, betragen die gegenwärtigen Schätzungen für ein medianes progressionsfreies Überleben und ein Gesamtüberleben 22,9 bzw. 42,5 Monate.

**Myeloische Blastenkrise:** 260 Patienten in der myeloischen Blastenkrise wurden in die Studie eingeschlossen. 95 (37%) waren mit einer Chemotherapie in der akzelerierten Phase oder der Blastenkrise vorbehandelt worden („vorbehandelte Patienten“), 165 (63%) der Patienten nicht („nicht vorbe-

handelte 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: als entweder komplette hämatologische Remission, keine mehr nachweisbare Leukämie 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) (Tabelle 3). 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 3 Ansprechraten in den CML-Studien an Erwachsenen**

	Studie 0110 37-Monatsdaten Chronische Phase, IFN-Versagen ( $n=532$ )	Studie 0109 40,5-Monatsdaten Akzelerierte Phase ( $n=235$ )	Studie 0102 38-Monatsdaten Myeloische Blastenkri- se ( $n=260$ )
% der Patienten (CI <sub>95%</sub> )			
Hämatologische Remission <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Komplett	53%	20%	7%
(Bestätigt <sup>3</sup> )[95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Partiell	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach  $\geq 4$  Wochen):**

CHR: Studie 0110: Leukozyten  $< 10 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $< 450 \times 10^9/l$ , Myelozyten + Metamyelozyten  $< 5\%$  im Blut, keine Blasten und Promyelozyten im Blut, Basophile  $< 20\%$ , keine extramedulläre Beteiligung. Studien 0102 und 0109: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , Thrombozyten  $\geq 100 \times 10^9/l$ , keine Blasten im Blut, Blasten im Knochenmark  $< 5\%$  und keine extramedulläre Erkrankung.

NEL Gleiche Kriterien wie beim CHR jedoch mit ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  und Thrombozyten  $\geq 20 \times 10^9/l$  (nur Studien 0102 und 0109)  
RTC  $< 15\%$  Blasten im Knochenmark und peripheren Blut,  $< 30\%$  Blasten und Promyelozyten im Knochenmark und peripheren Blut,  $< 20\%$  Basophile im peripheren Blut, keine andere extramedulläre Erkrankung außer Milz und Leber (nur Studien 0102 und 0109)

**<sup>2</sup>Kriterien für zytogenetische Remission:**

Eine gute Remission beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission. Komplett: (0% Ph<sup>+</sup>-Metaphasen), partiell (1–35%).

<sup>3</sup>Eine komplette zytogenetische Remission wurde durch eine zweite zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bestätigt,

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

die mindestens einen Monat nach der anfänglichen Knochenmarksuntersuchung durchgeführt wurde.

**Pädiatrische Patienten:** Insgesamt 26 pädiatrische Patienten < 18 Jahren mit entweder CML in der chronischen Phase (n=11) oder CML in der Blastenkrise bzw. mit Ph+ akuter Leukämie (n=15) wurden in eine Dosis-Eskalationsstudie der Phase I aufgenommen. Es handelte sich um eine Gruppe intensiv vorbehandelter Patienten, von denen 46% zuvor eine Knochenmarktransplantation und 73% eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen erhalten hatten. Die Patienten wurden mit Imatinib-Dosierungen von 260 mg/m<sup>2</sup>/Tag (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/Tag (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/Tag (n=7) und 570 mg/m<sup>2</sup>/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 (MCyR) entspricht.

Insgesamt 51 pädiatrische Patienten mit neu diagnostizierter und unbehandelter CML in der chronischen Phase wurden in eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden bei Abwesenheit einer dosislimitierenden Toxizität ununterbrochen mit 340 mg/m<sup>2</sup>/Tag Imatinib behandelt. Die Behandlung mit Imatinib induziert bei neu diagnostizierten Kindern mit CML ein rasches Ansprechen mit einer kompletten hämatologischen Ansprechrate (CHR) von 78% nach 8-wöchiger Therapie. Die hohe komplette hämatologische Ansprechrate geht mit der Entwicklung einer kompletten

zytogenetischen Ansprechrate (CCR) in Höhe von 65% einher. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Zusätzlich wurde bei 16% ein partielles zytogenetisches Ansprechen beobachtet, was insgesamt einer guten zytogenetischen Remissionsrate von 81% entspricht. Die Mehrheit der Patienten, die eine CCR erreichten, entwickelten die CCR innerhalb von 3 bis 10 Monaten mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von 5,6 Monaten, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.

### Klinische Studien bei Ph+ ALL

**Neu diagnostizierte Ph+ ALL:** In einer kontrollierten Studie (ADE10) mit Imatinib vs. Chemotherapie induzierter Behandlung bei 55 neu diagnostizierten Patienten im Alter von 55 Jahren und älter erzeugte die Imatinib-Monotherapie eine signifikant höhere komplette hämatologische Ansprechrate als die Chemotherapie (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Wenn Imatinib im Rahmen einer Notfalltherapie bei Patienten, die nicht oder nur schlecht auf die Chemotherapie ansprachen, gegeben wurde, resultierte dies bei 9 von 11 Patienten (81,8%) in einem kompletten hämatologischen Ansprechen. Die klinische Wirkung war nach 2-wöchiger 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 4) nach Induktion erhielten, waren die Werte

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

Die Ergebnisse, die in einer Population von 211 neu diagnostizierten Ph+ ALL-Patienten in vier unkontrollierten klinischen Studien (AAU02, ADE04, AJP01 und AUS01) beobachtet wurden, stimmen mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein. Die Kombination von Imatinib mit chemotherapeutischer Induktion (siehe Tabelle 4) resultierte in einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 93% (147 von 158 auswertbaren Patienten) und in einer guten zytogenetischen Ansprechrate von 90% (19 von 21 auswertbaren Patienten). Die komplette molekulare Ansprechrate betrug 48% (49 von 102 auswertbaren Patienten). Das krankheitsfreie Überleben (Disease-free survival, DFS) und das Gesamtüberleben (overall survival, 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 4 Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib**

Studie ADE10	
Vorphase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 3, 4, 5; MTX 12 mg intrathekal, Tag 1
Remissionsinduktion	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., Tage 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0.5 h), Tage 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) Tag 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 22-25, 29-32
Konsolidierungstherapie I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), Tage 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-20
Konsolidierungstherapie II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), Tage 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), Tage 1-5
Studie AAU02	

Imanivec® 400 mg Filmtabletten

Induktionstherapie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 1-3, 15-16; VCR 2 mg Gesamtdosis i.v., Tage 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 1, 8; Prednison 60 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), Tage 1-4; Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. Tage 3-5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1; Methylprednisolon 40 mg intrathekal, Tag 1
<b>Studie ADE04</b>	
Vorphase	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 3-5; MTX 15 mg intrathekal, Tag 1
Induktionstherapie I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-5; VCR 2 mg i.v., Tage 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 6-7, 13-14
Induktionstherapie II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), Tage 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), Tage 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 26-46
Konsolidierungstherapie	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-5; Vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), Tag 1; Etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) Tage 4-5; Ara-C 2x2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), Tag 5
<b>Studie AJP01</b>	
Induktionstherapie	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), Tag 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), Tag 1-3; Vincristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., Tage 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /Tag oral
Konsolidierungstherapie	Alternierender Chemotherapiezyklus: Hochdosis-Chemotherapie mit MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), Tag 1, und Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), Tage 2-3, über 4 Zyklen
Erhaltung	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., Tag 1; Prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> oral, Tage 1-5
<b>Studie AUS01</b>	
Induktions-Konsolidierungs- therapie	Hyper-CVAD-Regime: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), Tage 1-3; Vincristin 2 mg i.v., Tage 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), Tag 4; DEX 40 mg/Tag an den Tagen 1-4 und 11-14, alternierend mit MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), Tag 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), Tage 2-3 (insgesamt 8 Zyklen)
Erhaltung	VCR 2 mg i.v. monatlich über 13 Monate; Prednisolon 200 mg oral, 5 Tage pro Monat über 13 Monate
Alle Behandlungsregime schließen die Gabe von Steroiden zur ZNS-Prophylaxe ein.	
Ara-C: Cytosinarabinosid; CP: Cyclophosphamid; DEX: Dexamethason; MTX: Methotrexat; 6-MP: 6-Mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: Vincristin; IDA: Idarubicin; i.v.: intravenös	

**Pädiatrischen Patienten:** In der Studie I2301 wurde eine Gesamtanzahl von 93 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten (im Alter von 1 bis 22 Jahren) mit Ph+ ALL in eine offene, multizentrische, sequenzielle, nicht-randomisierte Phase-III-Kohortenstudie eingeschlossen und nach einer Induktions-Phase mit Imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/Tag) in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Imatinib wurde in den Kohorten 1 bis 5 intermittierend mit ansteigender Dauer und zunehmend früherem Behandlungsstart von Kohorte zu Kohorte verabreicht. Kohorte 1 erhielt Imatinib in der niedrigsten und Kohorte 5 in der höchsten Intensität (längste Dauer in Tagen mit kontinuierlicher täglicher Dosierung mit Imatinib während des ersten Chemotherapie-Zyklus). Die

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

kontinuierliche tägliche Gabe von Imatinib bei Patienten aus Kohorte 5 (n=50) in Kombination mit einer Chemotherapie in der frühen Behandlungsphase verbesserte die Ereignis-freie Überlebenszeit (event-free survival, EFS) über 4 Jahre, verglichen mit historischen Kontrollen (n=120), die eine Standardchemotherapie ohne Imatinib erhielten (entspricht 69,6% vs 31,6%). Das geschätzte 4-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten in Kohorte 5 lag bei 83,6% verglichen mit 44,8% bei den historischen Kontrollen. 20 von 50 (40%) Patienten in Kohorte 5 bekamen hämatopoetische Stammzelltransplantationen.

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

Konsolidierungsblock 1 (3 Wochen)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /Dosis q3h, x 8 Dosen/Tag, i.v.): Tage 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 6-15 oder bis ANC > 1500 post nadir i.th. Methotrexat (alters-angepasst): Tag 1 AUSSCHLIESSLICH Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tag 8, 15
Konsolidierungsblock 2 (3 Wochen)	Methotrexat (5 g/m <sup>2</sup> über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tag 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /Dosis q12 h x 4, i.v.): Tage 2 und 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 4-13 oder bis ANC > 1500 post nadir
Reinduktionsblock 1 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1, 8, und 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m <sup>2</sup> , i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21
Intensivierungsblock 1 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m <sup>2</sup> über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m <sup>2</sup> , i.m.): Tag 44
Reinduktionsblock 2 (3 Wochen)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m <sup>2</sup> , i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21
Intensivierungsblock 2 (9 Wochen)	Methotrexat (5 g/m <sup>2</sup> über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1 und 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): Tage 43, 44 L-ASP (6000 IE/m <sup>2</sup> , i.m.): Tag 44
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. or p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (alters-angepasst): Tage 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 8-28 Methotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): Tage 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): Tage 29-33 MESNA i.v. Tage 29-33



## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

	G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 34-43
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklus 5	Kraniale Bestrahlung (nur Block 5) 12 Gy in 8 Fraktionen für alle Patienten mit CNS1 und CNS2 bei der Diagnose 18 Gy in 10 Fraktionen für Patienten mit CNS3 bei der Diagnose VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 11-56 (Zurückhalten von 6-MP während der Tage 6-10 mit kranialer Bestrahlung beginnend an Tag 1 von Zyklus 5. Beginn mit 6-MP am ersten Tag nach Beendigung der kranialen Bestrahlung.) Methotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /Tag, i.v.): Tage 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /Tag, p.o.): Tage 1-56 Methotrexat (20 mg/m <sup>2</sup> /Woche, p.o.): Tage 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

Die Studie AIT07 war eine multizentrische, offene, randomisierte Phase-II/III-Studie, die 128 Patienten (1 bis < 18 Jahren) einschloss, die mit Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt wurden. Sicherheitsdaten dieser Studie scheinen in Einklang mit dem Sicherheitsprofil von Imatinib bei Patienten mit Ph+ ALL zu sein.

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

### Klinische Studien bei MDS/MPD

Erfahrungen mit Imatinib in dieser Indikation sind sehr begrenzt. Sie beruhen auf den hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten. Es gibt keine kontrollierten Studien, die einen klinischen Nutzen oder ein verlängertes Überleben zeigen. Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt, in der Imatinib bei Patienten mit verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinasen untersucht wurde. In diese Studie waren 7 Patienten mit

MDS/MPD eingeschlossen, die mit täglich 400 mg Imatinib behandelt wurden. Drei Patienten hatten eine komplette hämatologische Remission (CHR) und ein Patient eine partielle hämatologische Remission (PHR). Zum Zeitpunkt der ursprünglichen Analyse entwickelten drei von vier Patienten mit entdeckter PDGFR-Genumlagerung eine hämatologische Remission (2 CHR und 1 PHR). Das Alter dieser Patienten betrug 20 bis 72 Jahre.

Es wurde eine Beobachtungsstudie in Form eines Registers (Studie L2401) durchgeführt, um Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten, die an myeloproliferativen Neoplasien mit PDGFR-Genumlagerung leiden und mit Imatinib behandelt wurden, zu sammeln. Die 23 Patienten, die in das Register aufgenommen wurden, erhielten im Median eine Tagesdosis von 264 mg (Spanne: 100 bis 400 mg) über eine mediane Zeitdauer von 7,2 Jahren (Spanne: 0,1 bis 12,7 Jahre). Wegen des beobachtenden Charakters dieses Registers waren Daten zu hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Bewertungen von 22 bzw. 9 bzw. 17 der 23 eingeschlossenen Patienten verfügbar. Unter der konservativen Annahme, dass Patienten mit fehlenden Daten als „Non-Responder“ betrachtet werden, wurde ein CHR bei 20/23 (87%), ein CCyR bei 9/23 (39,1 %) und ein MR bei 11/23 (47,8%) Patienten beobachtet. Wenn die „Response Rate“ bei Patienten mit mindestens einer validen Bewertung berechnet wurde, betrug diese für CHR 20/22 (90,9%), für CCyR 9/9 (100%) und für MR 11/17 (64,7%).

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

PDGFR-Genumlagerung entdeckt. 9 von Ihnen erzielten eine CHR und 1 eine PHR. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 2 und 79 Jahren. Nach der aktualisierten Information in einer kürzlich erschienenen Publikation wurde gezeigt, dass alle diese Patienten in der zytogenetischen Remission verblieben sind (Dauer 32-38 Monate). Dieselbe Publikation berichtete über Langzeit-Folgedaten von 12 MDS/MPD-Patienten mit PDGFR-Genumlagerung (5 Patienten aus der Studie B2225). Diese Patienten erhielten Imatinib über median 47 Monate (24 Tage – 60 Monate). Bei 6 von diesen Patienten beträgt der Follow-up jetzt mehr als 4 Jahre. Elf Patienten erzielten eine schnelle CHR; bei zehn verschwanden die zytogenetischen Anomalien komplett und es trat eine Verminderung oder ein Verschwinden der Fusionstranskripte ein, gemessen mittels RT-PCR. Hämatologische und zytogenetische Remissionen wurden über einen medianen Zeitraum von 49 (19-60) Monaten bzw. 47 (16-59) Monaten aufrechterhalten. Das Gesamtüberleben liegt bei 65 (25-234) Monaten seit Diagnosestellung. Bei Gabe von Imatinib an Patienten ohne genetische Translokation wird generell keine Verbesserung erzielt.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei pädiatrischen Patienten mit MDS/MPD. In 4 Publikationen wurde über 5 Patienten mit MDS/MPD in Zusammenhang mit PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 3 Monaten bis 4 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 92,5 bis 340 mg/m<sup>2</sup> täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, zytogenetisches und/oder klinisches Ansprechen.

### Klinische Studien bei HES/CEL

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt,

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

in der Imatinib bei verschiedenen Patientenpopulationen mit lebensbedrohenden Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinasen untersucht wurde. In dieser Studie wurden 14 Patienten mit HES/CEL mit täglich 100 mg bis 1.000 mg Imatinib behandelt. Weitere 162 Patienten mit HES/CEL, über die in 35 Fallberichten und Fallreihen berichtet wurde, erhielten Imatinib in Dosen von täglich 75 mg bis 800 mg. Zytogenetische Anomalien wurden bei 117 aus der Gesamtpopulation von 176 Patienten festgestellt. Bei 61 von diesen 117 Patienten wurde eine FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Fusionskinase identifiziert. In 3 weiteren Publikationen wurden vier Patienten gefunden, die ebenfalls FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -positiv waren. Alle 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -Fusionskinase-positiven Patienten erzielten eine komplette hämatologische Remission, die über Monate anhielt (von 1+ bis 44+ Monaten, zensiert zum Berichtszeitpunkt). Wie in einer kürzlich veröffentlichten Publikation berichtet, erzielten 21 dieser 65 Patienten auch eine komplette molekulare Remission mit einem medianen Follow-up von 28 Monaten (13-67 Monate). Das Alter dieser Patienten lag zwischen 25 und 72 Jahren. Zusätzlich wurden von den Prüfern in den Fallberichten Verbesserungen in der Symptomatologie und anderen anormalen organischen Dysfunktionen berichtet. Über Verbesserungen wurde berichtet beim Herzen, Nervensystem, Haut-/Unterhautzellgewebe, Atemwege/Brustraum/Mediastinum, Skelettmuskulatur/Bindegewebe/Gefäße und Gastrointestinaltrakt.

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

### Klinische Studien bei DFSP

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) bei 12 Patienten mit DSFP durchgeführt, die mit täglich 800 mg Imatinib behandelt wurden. Das Alter der DFSP-Patienten betrug 23-75 Jahre; das DFSP war zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie metastasiert mit lokalen Rezidiven nach initialer chirurgischer Resektion und wurde als nicht behandelbar durch weitere chirurgische Resektionen beurteilt. Der primäre Wirksamkeitsnachweis beruhte auf objektiven Ansprechraten. Von den 12 eingeschlossenen Patienten sprachen

9 an, ein Patient komplett und 8 teilweise. Drei der Patienten mit teilweisem Ansprechen wurden nach anschließender Operation als krankheitsfrei eingestuft. Die mediane Behandlungsdauer in der Studie B2225 betrug 6,2 Monate bei einer maximalen Behandlungsdauer von 24,3 Monaten. Über weitere 6 DFSP-Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden, wurde in 5 publizierten Fallberichten berichtet; ihr Alter betrug 18 Monate bis 49 Jahre. Die erwachsenen Patienten, über die in der publizierten Literatur berichtet wird, wurden mit täglich 400 mg (4 Fälle) oder 800 mg (1 Fall) Imatinib behandelt. Fünf (5) Patienten sprachen an, 3 vollständig und 2 teilweise. Die mediane Behandlungsdauer lag in der publizierten Literatur zwischen 4 Wochen und mehr als 20 Monaten. Die Translokation t(17:22)[(q22;q13)] oder ihr Genprodukt waren bei fast allen Patienten, die auf die Imatinib-Behandlung ansprachen, vorhanden.

Es gibt keine kontrollierten Studien mit pädiatrischen Patienten mit DFSP. In 3 Publikationen wurde über 5 Patienten mit DFSP und PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Die Altersspanne dieser Patienten reichte vom Neugeborenen bis 14 Jahre und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 400 bis 520 mg/m<sup>2</sup> täglich gegeben. Alle Patienten zeigten teilweises und/oder komplettes Ansprechen.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Pharmakokinetik von Imatinib

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

#### Resorption

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

#### Verteilung

Bei klinisch relevanten Konzentrationen von Imatinib betrug bei *In-vitro*-Experimenten die Plasmaproteinbindung

etwa 95%, hauptsächlich gebunden an Albumin und alpha-saures Glykoprotein und mit nur geringer Bindung an Lipoprotein.

#### Biotransformation

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

Imatinib und sein N-Demethyl-Metabolit machten zusammen etwa 65% der zirkulierenden Radioaktivität (AUC<sub>(0-48h)</sub>) 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<sub>50</sub> 50  $\mu$ M) und Fluconazol (IC<sub>50</sub> 118  $\mu$ M) eine Hemmung des Imatinibmetabolismus, die möglicherweise klinische Relevanz hat.

Imatinib erwies sich *in vitro* als ein kompetitiver Hemmstoff von Markersubstraten für CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4/5. Die K<sub>i</sub>-Werte in humanen Lebermikrosomen betragen 27; 7,5 bzw. 7,9  $\mu$ mol/l. Die maximalen Plasmakonzentrationen von Imatinib lagen bei Patienten zwischen 2 und 4  $\mu$ 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<sub>i</sub> = 34,7  $\mu$ M) den Metabolismus von Paclitaxel. Dieser K<sub>i</sub>-Wert ist weit höher als der erwartete Plasmaspiegel von Imatinib bei Patienten. Daher ist keine Interaktion bei gleichzeitiger Gabe von entweder 5-Fluorouracil oder Paclitaxel und Imatinib zu erwarten.

#### Elimination

Basierend auf dem Wiederauffinden von Verbindungen nach einer oralen Gabe von <sup>14</sup>C-markiertem Imatinib werden etwa 81% der Dosis innerhalb von 7 Tagen in den Fäzes (68% der Dosis) und im Urin (13% der Dosis) wiedergefunden. Unverändert bleiben etwa 25% der Imatinib-Dosis (5% im

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

Urin, 20% in den Fäzes), der Rest sind Metaboliten.

### Plasmapharmakokinetik

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

### Pharmakokinetik bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung

Bei Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung, 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 Patienten mit einer anderen nicht aufgeführten Erkrankung gibt es drei Variablen (Albumin, Leukozytenzahl (WBC) und Bilirubin), die einen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Imatinib haben. Niedrige Albuminspiegel verursachten eine verminderte Clearance (CL/f) und höhere Leukozytenzahlen die zu einer verminderten Clearance (Cl/f) führten. 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 und Jugendlichen

Wie bei erwachsenen Patienten wurde Imatinib sowohl in Phase-I- als auch in Phase-II-Studien bei pädiatrischen Patienten nach oraler Gabe schnell absorbiert. Bei den

Kindern und Jugendlichen führten Dosierungen von 260 bzw. 340 mg/m<sup>2</sup>/Tag zu einer vergleichbaren Exposition wie Dosen von 400 mg bzw. 600 mg bei Erwachsenen. Der Vergleich zwischen der AUC<sub>(0-24)</sub> am Tag 8 und am Tag 1 bei einer Dosierung von 340 mg/m<sup>2</sup>/Tag resultierte in einer 1,7fachen Akkumulation bei wiederholter einmal täglicher Dosierung.

Basierend auf der gepoolten Analyse der Populationspharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen (CML, Ph+ ALL oder andere hämatologische Erkrankungen, die mit Imatinib behandelt werden) steigt die Clearance von Imatinib mit zunehmender Körperoberfläche (body surface area, BSA). Nach der Korrektur des BSA-Effekts haben andere demographische Faktoren wie Alter, Körpergewicht und Body-Mass-Index keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Exposition von Imatinib. Die Analyse bestätigte, dass die Exposition von Imatinib bei pädiatrischen Patienten, die einmal täglich 260 mg/m<sup>2</sup> (täglich nicht mehr als 400 mg) oder einmal täglich 340 mg/m<sup>2</sup> (täglich nicht mehr als 600 mg) erhielten, vergleichbar war mit der von erwachsenen Patienten, die einmal täglich 400 mg oder 600 mg Imatinib erhielten.

### Beeinträchtigung der Organfunktionen

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe zeigten bei Ratten, Hunden und Affen

leichte bis mäßige hämatologische Veränderungen, die bei Ratten und Hunden mit Veränderungen des Knochenmarks einhergingen.

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

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

In einer Affenstudie über 39 Wochen konnte bei der niedrigsten Dosierung von 15 mg/kg, die etwa einem Drittel der maximalen Humandosis von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entsprach, kein NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) 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

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

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

Imatinib war teratogen bei Ratten, wenn es während der Organogenese in Dosen von  $\geq 100$  mg/kg gegeben wurde, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entspricht. Die teratogenen Effekte beinhalteten Enzephalie oder Enzephalozele sowie fehlende/reduzierte frontale sowie fehlende parietale Knochen. Diese Effekte wurden bei Dosen von  $\leq 30$  mg/kg nicht gesehen.

Hinsichtlich der bekannten Zielorgane bei erwachsenen Ratten wurden in der toxikologischen Studie zur juvenilen Entwicklung von Ratten (Tag 10 bis Tag 70 nach der Geburt) keine neuen Zielorgane identifiziert. In dieser Studie wurden Effekte auf das Wachstum sowie eine Verzögerung der Vaginalöffnung und der Vorhautablösung ungefähr bei der 0,3- bis 2fachen durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei

der höchsten empfohlenen Dosis von 340 mg/m<sup>2</sup> beobachtet. Zusätzlich wurde Mortalität bei juvenilen Tieren (etwa zum Zeitpunkt des Abstillens) ungefähr bei der 2fachen durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei der höchsten empfohlenen Dosis von 340 mg/m<sup>2</sup> beobachtet.

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

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

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

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

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

Der Wirkstoff Imatinib zeigt ein Umweltrisiko für Sedimentorganismen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Hydroxypropylcellulose (53,4-80,5% m/m)  
Hydroxypropoxy-Gruppen)  
Mikrokristalline Cellulose  
Crospovidon (Typ A)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

##### Filmüberzug:

Eisen (III)-oxid  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O  
Opadry White  
bestehend aus:  
Titandioxid (E171)  
Poly(vinylalkohol)  
Macroglol 3000  
Talkum

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PE/PVDC-Film/Aluminium-Folie): 10, 30 und 90 Filmtabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH  
Heinz-Lohmann Straße 5  
27472 Cuxhaven  
Tel.: (04721) 606-0  
Fax: (04721) 606-333  
E-Mail: info@tad.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 94208.00.00

## Imanivec® 400 mg Filmtabletten

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

17. Mai 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2019

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig