

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 12,518 mg Lactose-Monohydrat.

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Jede Hartkapsel enthält 50,072 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe „3“ mit orangefarbenem Unterteil und Oberteil.

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Hartkapseln der Größe „00“ mit karamellfarbenem Unterteil und Oberteil.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imatinib medac ist angezeigt zur Behandlung von

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

- Erwachsenen mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsenen mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

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

Bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen mit CML basiert die Wirksamkeit von Imatinib auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und auf dem progressionsfreien Überleben, bei Ph+ ALL und MDS/MPD auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten, bei HES/CEL auf der hämatologischen Ansprechrate, bei nicht resezierbaren und/oder metastasierten DFSP auf den objektiven Ansprechraten. Die Erfahrung mit der Anwendung von Imatinib bei Patienten mit MDS/MPD in Verbindung mit PDGFR-Genumlagerungen ist sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Außer für neu diagnostizierte CML in der chronischen Phase liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil oder ein verlängertes Überleben bei diesen Erkrankungen belegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Für Dosen von 400 mg und darüber (siehe Dosierungsempfehlungen unten) ist eine 400-mg-Kapsel (nicht teilbar) erhältlich.

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

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken (z. B. pädiatrische Patienten), kann der Kapselinhalt in einem Glas Mineralwasser ohne Kohlensäure oder Apfelsaft eingenommen werden.

Dosierung bei Erwachsenen mit CML

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

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

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

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen mit CML

Die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte auf Basis der Körperoberfläche vorgenommen werden (mg/m^2). Für Kinder und Jugendliche in der chronischen bzw. akzelerierten Phase der CML wird eine tägliche Dosis von $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ empfohlen (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden). Die akzelerierte Phase ist neben der chronischen Phase und dem Einsetzen der Blastenkrise eine Übergangsphase; sie wird als erste Manifestation einer Resistenz gegen die Therapie angesehen. Die Gesamtdosis kann als tägliche Einmaldosis oder alternativ aufgeteilt auf zwei Applikationen – eine morgens und eine abends – gegeben werden. Die Dosierungsempfehlung beruht zum gegenwärtigen Zeitpunkt auf einer kleinen Zahl pädiatrischer Patienten (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Erfahrungen mit der Behandlung von Kindern unter 2 Jahren liegen nicht vor.

Eine Dosiserhöhung von täglich $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ auf täglich $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (eine Gesamtdosis von 800 mg darf nicht überschritten werden) 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 mit Ph+ ALL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei erwachsenen Patienten mit Ph+ ALL beträgt $600 \text{ mg}/\text{Tag}$. 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 $600 \text{ mg}/\text{Tag}$ in der Induktionsphase sowie in der Konsolidierungs- und Erhaltungsphase der Chemotherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL angewendet wird (siehe Abschnitt 5.1). Die Dauer der Imatinib-Therapie kann je nach dem ausgewählten Behandlungsschema variieren, aber längere Expositionen von Imatinib haben im Allgemeinen bessere Ergebnisse erbracht.

Für Erwachsene mit rezidivierender oder refraktärer Ph+ ALL kann eine Imatinib-Monotherapie mit $600 \text{ mg}/\text{Tag}$ gegeben werden, bis eine Progression der Erkrankung auftritt.

Dosierung bei Kindern mit Ph+ ALL

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

Dosierung bei Erwachsenen mit MDS/MPD

Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei erwachsenen Patienten mit MDS/MPD beträgt $400 \text{ mg}/\text{Tag}$.

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

Dosierung bei Erwachsenen mit HES/CEL

Die empfohlene Dosierung von Imatinib bei Patienten mit HES/CEL beträgt $100 \text{ mg}/\text{Tag}$.

Bei Abwesenheit von Nebenwirkungen kann eine Dosissteigerung von 100 mg auf 400 mg erwogen werden, wenn Untersuchungen ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie zeigen. Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange der Nutzen für den Patienten andauert.

Dosierung bei Erwachsenen mit DFSP

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

Dosisanpassung auf Grund von Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen in allen Indikationen

Nichthämatologische Nebenwirkungen

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

Wenn Bilirubinerhöhungen den laborspezifischen oberen Normwert um mehr als das Dreifache oder wenn Erhöhungen der Lebertransaminasen diesen Wert um mehr als das Fünffache überschreiten, muss Imatinib solange abgesetzt werden, bis die Bilirubinwerte auf weniger als das 1,5-fache und die Transaminasenwerte auf weniger als das 2,5-fache der laborspezifischen oberen Normwerte zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit Imatinib mit einer reduzierten täglichen Dosis fortgeführt werden.

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

Hämatologische Nebenwirkungen

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

Dosisanpassung bei Neutropenie oder Thrombozytopenie:

Therapeutische Indikation	Neutropenie und Thrombozytopenie (Toxizität)	Dosisanpassung
HES/CEL (Startdosis 100 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) < 1,0 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung).
CML in der chronischen Phase, MDS/MPD (Startdosis 400 mg) HES/CEL (bei einer Dosis von 400 mg)	Absolute Zahl der neutrophilen Leukozyten (ANC) < 1,0 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit Imatinib in der vorherigen Dosierung (d. h. vor dem Auftreten der schweren Nebenwirkung). 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 300 mg

		Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der chronischen Phase bei Kindern und Jugendlichen (bei Dosen von 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stopp der Behandlung mit Imatinib bis ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 75 x 10⁹/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 10⁹/l und / oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 260 mg/m² Imatinib wieder aufnehmen.
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise und Ph+ ALL (Startdosis 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie). 2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib Dosis auf 400 mg. 3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 300 mg. 4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC ≥ 1 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10⁹/l, und dann die Behandlung mit 300 mg wieder aufnehmen.
CML in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise bei Kindern und Jugendlichen (Startdosis 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Überprüfung, ob die Zytopenie im Zusammenhang mit der Leukämie steht (Knochenmarksaspiration oder Biopsie). 2. Wenn kein Zusammenhang zwischen Zytopenie und Leukämie besteht, Reduktion der Imatinib-Dosis auf 260 mg/m². 3. Bei Andauern der Zytopenie über 2 Wochen weitere Dosisreduktion auf 200 mg/m². 4. Bei Andauern der Zytopenie über 4 Wochen und weiterhin keinem Zusammenhang mit der Leukämie die Behandlung mit Imatinib so lange unterbrechen, bis ANC ≥ 1 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10⁹/l, und dann die Behandlung mit 200 mg/m² wieder aufnehmen.
DFSP (Dosierung	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l	1. Stopp der Behandlung mit Imatinib

800 mg)	und/oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l	bis ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Wiederaufnahme der Behandlung mit 600 mg Imatinib. 3. Bei Wiederauftreten von ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l und / oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l Schritt 1 wiederholen und die Behandlung mit der reduzierten Dosis von 400 mg Imatinib wieder aufnehmen.
ANC = absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (<i>absolute neutrophil count</i>)		
^a Auftreten nach mindestens 1-monatiger Behandlung		

Besondere Patientenpopulationen

Behandlung von Kindern und Jugendlichen: 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 und DFSP ist sehr begrenzt. Bei Kindern oder Jugendlichen mit HES/CEL liegt keine Erfahrung vor.

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

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

Klassifizierung der Leberfunktionsstörungen:

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

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

ASAT = Aspartataminotransferase

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

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

Art der Anwendung

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

Für Patienten, die nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken, kann der Kapselinhalt in einem Glas Mineralwasser ohne Kohlensäure oder Apfelsaft eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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 GIST-Patienten Lebermetastasen haben können, die zu einer Funktionseinschränkung der Leber führen können.

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

Hepatitis-B-Reaktivierung

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

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

Flüssigkeitsretention

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

Patienten mit Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, Risikofaktoren für eine Herzinsuffizienz oder mit Niereninsuffizienz in der Vorgeschichte 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 anormal ist, sollten eine weitere Untersuchung durch einen Kardiologen sowie zu Beginn der Therapie prophylaktisch die gleichzeitige Gabe von systemischen Steroiden (1-2 mg/kg) über ein bis zwei Wochen gemeinsam mit Imatinib erwogen werden.

Gastrointestinale Blutungen

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

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

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 alpha-2-makroglobulin (A₂GP), einem Imatinib-bindenden Protein, bei diesen Patienten. Patienten mit Niereninsuffizienz sollten die minimale Anfangsdosis erhalten. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden. Die Dosis kann bei Unverträglichkeit reduziert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt Fallberichte über Wachstumsverzögerung bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät unter Imatinib. In einer Beobachtungsstudie bei Kindern und 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 und Jugendlichen während der Behandlung mit Imatinib wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

Lactose

Imatinib medac 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 den Metabolismus von Imatinib vermindern und die Konzentrationen von Imatinib erhöhen. Bei gleichzeitiger Einmalgabe von Ketoconazol (ein CYP3A4-Inhibitor) zeigte sich bei Probanden eine signifikante Erhöhung der Imatinib-Konzentration (Zunahme der mittleren C_{\max} und AUC [Area Under the Curve = Fläche unter der Kurve] von Imatinib um 26 % bzw. 40 %). Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Imatinib mit Inhibitoren der CYP3A4-Familie.

Wirkstoffe, welche die Plasmakonzentrationen von Imatinib **vermindern** können

Substanzen, welche die Cytochrom-CYP3A4-Aktivität induzieren (z. B. Dexamethason, Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Fosphenytoin, Primidon oder Johanniskraut), können die Konzentration von Imatinib signifikant vermindern. Dadurch kann möglicherweise das Risiko eines Therapieversagens erhöht werden. Die Vorbehandlung mit Mehrfachdosen von 600 mg Rifampicin, gefolgt von einer Einzeldosis von 400 mg Imatinib, führte zu einer Abnahme von C_{\max} und $AUC_{(0-\infty)}$ um mindestens 54 % und 74 % der entsprechenden Werte ohne Rifampicin-Behandlung. Vergleichbare Ergebnisse wurden bei Patienten mit malignen Gliomen beobachtet, die während der Imatinib-Behandlung enzyminduzierende antiepileptische Substanzen (EIAEDs) wie Carbamazepin, Oxcarbazepin und Phenytoin angewendet haben. Die AUC von Imatinib im Plasma nahm im Vergleich mit Patienten, die nicht mit EIAEDs behandelt wurden, um 73 % ab. Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin oder anderen starken CYP3A4-Induktoren und Imatinib sollte vermieden werden.

Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Imatinib verändert werden können

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

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

In vitro inhibiert Imatinib die Aktivität des Cytochrom-P450-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 bei der Gabe von Imatinib eine klinische Überwachung in Erwägung gezogen werden.

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

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

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

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 Kombination mit anderen Chemotherapeutika besondere Vorsicht.

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter muss zu einer zuverlässigen Verhütungsmethode während der Behandlung geraten werden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es liegen begrenzte Informationen zum Übergang von Imatinib in die Muttermilch vor. Studien mit zwei stillenden Frauen haben gezeigt, dass sowohl Imatinib als auch sein aktiver Metabolit in die Muttermilch übergehen können. Der Milch-Plasma-Quotient für Imatinib wurde bei einer einzelnen Patientin mit 0,5 und für den Metaboliten mit 0,9 bestimmt, was auf eine größere Verteilung des Metaboliten in die Muttermilch schließen lässt. Bezüglich der Gesamtkonzentration von Imatinib und dem Metaboliten sowie der maximalen täglichen Milchaufnahme von Kindern kann von einer geringen Gesamtexposition ausgegangen werden (~ 10 % einer therapeutischen Dosis). Da allerdings die Wirkungen einer niedrig dosierten Exposition eines Kindes mit Imatinib nicht bekannt sind, dürfen Frauen 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 mit Imatinib behandelt werden und um ihre Fertilität besorgt sind, sollten dies mit ihrem Arzt besprechen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Die Nebenwirkungen waren bei allen Indikationen mit einer Ausnahme vergleichbar.

Myelosuppression trat bei CML-Patienten häufiger auf als bei GIST. Dies ist wahrscheinlich auf die Grunderkrankung zurückzuführen. In der Studie an Patienten mit nicht-resezierbaren und/oder metastasierten GIST wiesen 7 Patienten (5 %) Blutungen auf, davon 3 Patienten GI-Blutungen Grad 3/4 nach CTC (Common Toxicity Criteria), 3 Patienten intratumorale Blutungen und 1 Patient beide Blutungsarten. GI-Tumoren können auch die Ursache für GI-Blutungen gewesen sein (siehe Abschnitt 4.4). GI- und Tumorblutungen können schwerwiegend sein und manchmal tödlich verlaufen. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten Nebenwirkungen ($\geq 10\%$) waren leichte Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Abdominalschmerzen, Ermüdung, Myalgie, Muskelkrämpfe und Hautrötung. Oberflächenödeme wurden in allen Studien gefunden und wurden vorwiegend als periorbitale Ödeme oder Ödeme der unteren Gliedmaßen beschrieben. Diese Ödeme waren jedoch selten schwer und können mit Diuretika, anderen supportiven Maßnahmen oder durch Reduktion der Imatinib-Dosis beherrscht werden.

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

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

Es gab keine speziellen sicherheitsrelevanten Befunde in den klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen.

Tabellarische Liste der 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	
<i>Gelegentlich:</i>	Herpes zoster, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pneumonie ¹ , Sinusitis, Zellulitis, Infektionen der oberen Atemwege, Influenza, Harnwegsinfektionen, Gastroenteritis, Sepsis
<i>Selten:</i>	Pilzinfektionen
<i>Nicht bekannt:</i>	Hepatitis-B-Reaktivierung*
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
<i>Selten:</i>	Tumor-Lyse-Syndrom
<i>Nicht bekannt:</i>	Tumorblutungen/Tumornekrose*
Erkrankungen des Immunsystems	
<i>Nicht bekannt:</i>	Anaphylaktischer Schock*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
<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
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
<i>Häufig:</i>	Appetitlosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Hypokaliämie, verstärkter Appetit, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Dehydratation, Gicht, Hyperurikämie, Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie
<i>Selten:</i>	Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie
Psychiatrische Erkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Schlaflosigkeit
<i>Gelegentlich:</i>	Depression, verminderte Libido, Angstzustände
<i>Selten:</i>	Verwirrheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	
<i>Sehr häufig:</i>	Kopfschmerzen ²
<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*

Augenerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Augenlidödem, vermehrter Tränenfluss, Bindehautblutung, Konjunktivitis, trockene Augen, verschwommenes Sehen
<i>Gelegentlich:</i>	Augenreizung, Augenschmerzen, Augenhöhlenödem, Glaskörperhämorrhagie, Retinablutungen, Blepharitis, Makulaödem
<i>Selten:</i>	Katarakt, Glaukom, Papillenödem
<i>Nicht bekannt:</i>	Glaskörperhämorrhagie*
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
<i>Gelegentlich:</i>	Schwindel, Tinnitus, Hörverlust
Herzerkrankungen	
<i>Gelegentlich:</i>	Palpitationen, Tachykardie, Stauungsherzinsuffizienz ³ , Lungenödem
<i>Selten:</i>	Arrhythmie, Vorhofflimmern, Herzstillstand, Myokardinfarkt, Angina pectoris, Perikarderguss
<i>Nicht bekannt:</i>	Perikarditis*, Herztamponade*
Gefäßerkrankungen ⁴	
<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*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
<i>Häufig:</i>	Dyspnoe, Epistaxis, Husten
<i>Gelegentlich:</i>	Pleuraerguss ⁵ , Rachen- und Kehlkopfschmerzen, Pharyngitis
<i>Selten:</i>	Rippenfellschmerzen, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Lungenblutung
<i>Nicht bekannt:</i>	Akute respiratorische Insuffizienz ^{11*} , interstitielle Lungenerkrankung*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
<i>Sehr häufig:</i>	Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Dyspepsie, Abdominalschmerzen ⁶
<i>Häufig:</i>	Flatulenz, geblähter Bauch, Magen- und Speiseröhrenreflux, Verstopfung, Mundtrockenheit, Gastritis
<i>Gelegentlich:</i>	Stomatitis, Mundulzera, Blutungen im Gastrointestinaltrakt ⁷ , Aufstoßen, Meläna, Ösophagitis, Aszites, Magengeschwür, Hämatemesis, Lippenentzündung, Dysphagie, Pankreatitis
<i>Selten:</i>	Kolitis, Ileus, Darmentzündung
<i>Nicht bekannt:</i>	Ileus/Darmobstruktion*, gastrointestinale Perforation*, Divertikulitis*, gastral-antrale vaskuläre Ektasie (GAVE)*
Leber- und Gallenerkrankungen	
<i>Häufig:</i>	Erhöhte Leberenzyme
<i>Gelegentlich:</i>	Hyperbilirubinämie, Hepatitis, Gelbsucht
<i>Selten:</i>	Leberversagen ⁸ , Lebernekrose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<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 Erythrodyssästhesie)*, Lichenoide Keratose*, Lichen planus*, Toxische epidermale Nekrolyse*, arzneimittelbedingter Hautausschlag mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
<i>Sehr häufig:</i>	Muskelspasmen und Muskelkrämpfe, Muskel- und Skelettschmerzen einschließlich Myalgie ⁹ , Arthralgie, Knochenschmerzen ¹⁰
<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*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
<i>Gelegentlich:</i>	Nierenschmerzen, Hämaturie, akutes Nierenversagen, erhöhte Miktionsfrequenz
<i>Nicht bekannt:</i>	Chronisches Nierenversagen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
<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
Untersuchungen	
<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

* Diese Nebenwirkungen beruhen hauptsächlich auf den Erfahrungen mit Imatinib medac nach Markteinführung. 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 medac-Exposition zu bestimmen.

- 1) Pneumonien wurden am häufigsten bei Patienten mit fortgeschrittener CML und mit GIST berichtet. Eine fortgeschrittene CML ist das Krankheitsstadium nach einer Progredienz von der chronischen zur akzelerierten Phase (AP) oder zur Blastenkrise (BC).
- 2) Am häufigsten traten Kopfschmerzen bei GIST-Patienten auf.
- 3) Auf der Grundlage von Patientenjahren wurden kardiale Ereignisse einschließlich der Stauungsherzinsuffizienz bei Patienten mit fortgeschrittener CML häufiger beobachtet als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase.
- 4) Plötzliche Hautrötung („Flushing“) kam am häufigsten bei GIST-Patienten vor und Blutungen (Hämatome und Hämorrhagien) bei Patienten mit GIST und fortgeschrittener CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise).
- 5) Pleuraergüsse wurden häufiger bei GIST-Patienten und bei Patienten mit fortgeschrittener

CML (akzelerierte Phase und Blastenkrise) als bei Patienten mit CML in der chronischen Phase berichtet.

- 6) und 7) Abdominalschmerzen und Blutungen im Gastrointestinaltrakt wurden am häufigsten bei GIST-Patienten beobachtet.
- 8) Es wurden einige tödliche Fälle von Leberversagen und Lebernekrose berichtet.
- 9) Nach Markteinführung wurden Muskel- und Skelettschmerzen während oder nach Beendigung der Behandlung mit Imatinib beobachtet.
- 10) Muskel- und Skelettschmerzen und ähnliche Ereignisse wurden häufiger bei CML- als bei GIST-Patienten beobachtet.
- 11) Bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung, schweren Infektionen, schwerer Neutropenie und anderen schwerwiegenden Begleiterkrankungen wurden tödliche Fälle berichtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

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

Veränderungen der Laborwerte

Blutbild

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

Bei Kindern und Jugendlichen mit CML waren die am häufigsten beobachteten Toxizitäten Grad-3- oder Grad-4-Zytopenien einschließlich Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie. Im Allgemeinen treten diese Nebenwirkungen innerhalb der ersten paar Monate der Therapie auf.

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

Biochemie

Bei CML-Patienten traten deutliche Erhöhungen der Transaminasen (< 5 %) und des Bilirubin auf (< 1 %). Diese waren in der Regel durch eine Dosisreduktion oder Behandlungspause beherrschbar (die mediane Dauer dieser Episoden betrug etwa eine Woche). Bei weniger als 1 % der CML-Patienten musste die Behandlung wegen Veränderungen der Leberwerte dauerhaft abgebrochen werden. Bei GIST-Patienten (Studie B2222) wurde in 6,8 % der Fälle eine ALAT-Erhöhung (Alaninaminotransferase) Grad 3 oder 4 und in 4,8 % der Fälle eine ASAT-Erhöhung

(Aspartataminotransferase) Grad 3 oder 4 beobachtet. Bilirubinerhöhungen traten bei weniger als 3 % der Fälle auf.

Es wurden Fälle von zytolytischer und cholestatischer Hepatitis und Leberversagen berichtet; einige dieser Fälle endeten tödlich, einschließlich eines Patienten, der eine hohe Dosis Paracetamol eingenommen hatte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

Erwachsene

1200 mg 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 mg 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 g bis 10 g (Einzeldosis): Erbrechen und abdominelle Schmerzen wurden berichtet.

Kinder und Jugendliche

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Proteinkinase -Inhibitoren, ATC-Code: L01XE01

Wirkmechanismus

Imatinib ist ein niedermolekularer Proteinkinase-Inhibitor, der wirkungsvoll die Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase (TK) sowie mehrere Rezeptor-TKs hemmt: Kit, der Rezeptor für den

Stammzellfaktor (SCF), der durch das c-Kit-Proto-Onkogen kodiert wird, die Discoidin-Domain-Rezeptoren (DDR1 und DDR2), den Kolonie-stimulierenden Faktor-Rezeptor (CSF-1R) und den Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor alpha und beta (PDGFR-alpha und PDGFR-beta). Imatinib kann auch zelluläre Vorgänge inhibieren, die durch die Aktivierung dieser Rezeptorkinasen vermittelt werden.

Pharmakodynamische Wirkungen

Imatinib ist ein Proteinkinase-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 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 CML

Die Wirksamkeit von Imatinib basiert auf den hämatologischen und zytogenetischen Gesamtansprechraten und dem progressionsfreien Überleben. Es liegen keine kontrollierten Studien vor, die einen klinischen Vorteil wie eine Verbesserung der Krankheitssymptomatik oder ein verlängertes Überleben belegen.

Eine große internationale, offene und nicht-kontrollierte klinische Phase-II-Studie wurde bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph^+) CML in der Phase der Blastenkrise durchgeführt. In der klinischen Studie waren 38 % der Patienten ≥ 60 Jahre und 12 % der Patienten ≥ 70 Jahre alt.

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

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

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

Tabelle 2 Ansprechraten in der CML-Studie an Erwachsenen

	Studie 0102 38-Monatsdaten Myeloische Blastenkrise (n = 260)
% der Patienten (KI _{95%})	
Hämatologische Remission ¹	31 % (25,2–36,8)
Komplette hämatologische Remission (CHR)	8 %
Keine Leukämie mehr nachweisbar (NEL)	5 %
Wiedereintritt in die chronische Phase (RTC)	18 %
Gute zytogenetische Remission ²	15 % (11,2–20,4)
Komplett (Bestätigt ³)[95%-KI]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Partiell	8 %
<p>¹ Kriterien für die hämatologische Remission (Remission bestätigt nach ≥ 4 Wochen): CHR: In Studie 0102: [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, Thrombozyten ≥ 100 x 10⁹/l, keine Blasten im Blut, Blasten im Knochenmark < 5% und keine extramedulläre Erkrankung]. NEL: Gleiche Kriterien wie beim CHR jedoch mit ANC ≥ 1 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 20 x 10⁹/l. RTC: < 15 % Blasten im Knochenmark und peripheren Blut, < 30% Blasten und Promyelozyten im Knochenmark und peripheren Blut, < 20 % Basophile im peripheren Blut, keine andere extramedulläre Erkrankung außer Milz und Leber.</p> <p>² Kriterien für zytogenetische Remission: Eine gute Remission beinhaltet sowohl komplette als auch partielle Remission. Komplett: 0 % Ph⁺-Metaphasen, partiell: 1–35 %.</p> <p>³ Eine komplette zytogenetische Remission wurde durch eine zweite zytogenetische Untersuchung des Knochenmarks bestätigt, die mindestens einen Monat nach der anfänglichen Knochenmarksuntersuchung durchgeführt wurde.</p>	

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

Kinder und Jugendliche: Insgesamt 26 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren mit CML in der chronischen Phase (n = 11) oder CML in der Blastenkrise bzw. mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Leukämie (n = 15) wurden in eine Dosis-Eskalationsstudie der Phase I aufgenommen. Es handelte sich um eine Gruppe intensiv vorbehandelter Patienten, von denen 46 % zuvor eine Knochenmarktransplantation und 73% eine Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen erhalten hatten. Die Patienten wurden mit Imatinib-Dosierungen von 260 mg/m²/Tag (n = 5), 340 mg/m²/Tag (n = 9), 440 mg/m²/Tag (n = 7) und 570 mg/m²/Tag (n = 5) behandelt. Unter den 9 Patienten mit CML in der chronischen Phase und verfügbaren zytogenetischen Daten erreichten 4 (44 %) bzw. 3 (33 %) eine komplette bzw. partielle zytogenetische Remission, was einer Rate von 77 % guter zytogenetischer Remission entspricht.

Insgesamt 51 Kinder mit neu diagnostizierter und unbehandelter CML in der chronischen Phase wurden in eine offene, multizentrische, einarmige Phase-II-Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden bei Abwesenheit einer dosislimitierenden Toxizität ununterbrochen mit 340 mg/m²/Tag Imatinib behandelt. Die Behandlung mit Imatinib induziert bei neu diagnostizierten Kindern und Jugendlichen mit CML ein rasches Ansprechen mit einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 78 % nach 8-wöchiger Therapie. Die hohe komplette hämatologische Ansprechrate geht mit der Entwicklung einer kompletten zytogenetischen Ansprechrate (CCR) in Höhe von 65 % einher. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen, die bei Erwachsenen beobachtet wurden. Zusätzlich wurde bei 16 % ein partielles zytogenetisches Ansprechen beobachtet, was insgesamt einer guten zytogenetischen Remissionsrate von 81 % entspricht. Die Mehrheit der Patienten, die eine CCR erreichten, entwickelten die CCR innerhalb von 3 bis 10 Monaten mit einer medianen Zeit bis zum Ansprechen von 5,6 Monaten, basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Imatinib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in Philadelphia-Chromosom (bcr-abl-Translokation)-positiver chronischer myeloischer Leukämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Klinische Studien bei Ph+ ALL

Neu diagnostizierte Ph+ ALL: In einer kontrollierten Studie (ADE10) mit Imatinib vs. chemotherapieinduzierter Behandlung bei 55 neu diagnostizierten Patienten im Alter von 55 Jahren und älter erzeugte die Imatinib-Monotherapie eine signifikant höhere komplette hämatologische Ansprechrate als die Chemotherapie (96,3 % vs. 50 %; $p = 0,0001$). Wenn Imatinib im Rahmen einer Notfalltherapie bei Patienten, die nicht oder nur schlecht auf die Chemotherapie ansprechen, gegeben wurde, resultierte dies bei 9 von 11 Patienten (81,8 %) in einem kompletten hämatologischen Ansprechen. Die klinische Wirkung war nach zweiwöchiger Therapie bei den Imatinib-Patienten mit einer stärkeren Reduktion von bcr-abl-Transkripten verbunden als im Chemotherapie-Arm ($p = 0,02$). Nachdem alle Patienten Imatinib und eine Konsolidierungschemotherapie (siehe Tabelle 3) nach Induktion erhielten, waren die Werte der bcr-abl-Transkripte nach 8 Wochen in beiden Armen identisch. Wie auf Grund des Studiendesigns erwartet, wurden keine Unterschiede bei der Remissionsdauer, dem krankheitsfreien Überleben oder dem Gesamtüberleben beobachtet, obwohl Patienten mit komplettem molekularem Ansprechen und bleibender minimaler Resterkrankung ein besseres Ergebnis sowohl im Hinblick auf die Remissionsdauer ($p = 0,01$) als auch auf das krankheitsfreie Überleben ($p = 0,02$) zeigten.

Die Ergebnisse, die in einer Population von 211 neu diagnostizierten Ph+ ALL-Patienten in vier unkontrollierten klinischen Studien (AAU02, ADE04, AJP01 und AUS01) beobachtet wurden, stimmen mit den oben beschriebenen Ergebnissen überein. Die Kombination von Imatinib mit chemotherapeutischer Induktion (siehe Tabelle 3) resultierte in einer kompletten hämatologischen Ansprechrate von 93 % (147 von 158 auswertbaren Patienten) und in einer guten zytogenetischen Ansprechrate von 90 % (19 von 21 auswertbaren Patienten). Die komplette molekulare Ansprechrate betrug 48 % (49 von 102 auswertbaren Patienten). Das krankheitsfreie Überleben (DFS) und das Gesamtüberleben (OS) überschritten konstant 1 Jahr und waren der historischen Kontrolle in zwei Studien (AJP01 und AUS01) überlegen (DFS: $p < 0,001$; OS: $p < 0,0001$).

Tabelle 3 Angewendete Chemotherapie-Schemata in Kombination mit Imatinib

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

Studie AUS01	
Induktions- Konsolidierungs- therapie	Hyper-CVAD-Regime: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), Tage 1-3; Vincristin 2 mg i.v., Tage 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), Tag 4; DEX 40 mg/Tag an den Tagen 1-4 und 11-14, alternierend mit MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), Tag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), Tage 2-3 (insgesamt 8 Zyklen)
Erhaltung	VCR 2 mg i.v. monatlich über 13 Monate; Prednisolon 200 mg oral, 5 Tage pro Monat über 13 Monate
Alle Behandlungsregime schließen die Gabe von Steroiden zur ZNS-Prophylaxe ein.	
Ara-C: Cytosinarabinosid; CP: Cyclophosphamid; DEX: Dexamethason; MTX: Methotrexat; 6- MP: 6-Mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: Vincristin; IDA: Idarubicin; i.v.: intravenös	

Kinder: In der Studie I2301 wurde eine Gesamtanzahl von 93 Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten (im Alter von 1 bis 22 Jahren) mit Ph+ ALL in eine offene, multizentrische, sequenzielle, nicht-randomisierte Phase-III-Kohortenstudie eingeschlossen und nach einer Induktionsphase mit Imatinib (340 mg/m²/Tag) in Kombination mit einer intensiven Chemotherapie behandelt. Imatinib wurde in den Kohorten 1 - 5 intermittierend mit ansteigender Dauer und zunehmend früherem Behandlungsstart von Kohorte zu Kohorte verabreicht. Kohorte 1 erhielt Imatinib in der niedrigsten und Kohorte 5 in der höchsten Intensität (längste Dauer in Tagen mit kontinuierlicher täglicher Dosierung mit Imatinib während des ersten Chemotherapie-Zyklus). Die kontinuierliche tägliche Gabe von Imatinib bei Patienten aus Kohorte 5 (n = 50) in Kombination mit einer Chemotherapie in der frühen Behandlungsphase verbesserte die Ereignis-freie Überlebenszeit (EFS) über 4 Jahre, verglichen mit historischen Kontrollen (n = 120), die eine Standardchemotherapie ohne Imatinib erhielten (entspricht 69,6 % vs. 31,6 %). Das geschätzte 4-Jahres-Gesamtüberleben bei Patienten in Kohorte 5 lag bei 83,6 % verglichen mit 44,8 % bei den historischen Kontrollen. 20 von 50 (40 %) Patienten in Kohorte 5 bekamen hämatopoetische Stammzelltransplantationen.

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

Konsolidierungsblock 1 (3 Wochen)	VP-16 (100 mg/m ² /Tag, i.v.): Tage 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /Tag, i.v.): Tage 1-5 MESNA (360 mg/m ² /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 (altersangepasst): Tag 1 AUSSCHLIESSLICH Dreifach-i.-th. Therapie (altersangepasst): Tag 8, 15
Konsolidierungsblock 2 (3 Wochen)	Methotrexat (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1 Leucovorin (75 mg/m ² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m ² i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3 Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tag 1 ARA-C (3 g/m ² /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 ² /Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15 DAUN (45 mg/m ² /Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2 CPM (250 mg/m ² /Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4 PEG-ASP (2500 IE/m ² , i.m.): Tag 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15 DEX (6 mg/m ² /Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21
Intensivierungsblock 1	Methotrexat (5 g/m ² über 24 Stunden, i.v.): Tage 1 und 15

(9 Wochen)	<p>Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17</p> <p>Dreifach-i.-th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>CPM (300 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>MESNA (150 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir</p> <p>ARA-C (3 g/m², q12h, i.v.): Tage 43, 44</p> <p>L-ASP (6000 IE/m², i.m.): Tag 44</p>
Reinduktionsblock 2 (3 Wochen)	<p>VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 8 und 15</p> <p>DAUN (45 mg/m²/Tag Bolus, i.v.): Tage 1 und 2</p> <p>CPM (250 mg/m²/Dosis q12h x 4 Dosen, i.v.): Tage 3 und 4</p> <p>PEG-ASP (2500 IE/m², i.m.): Tag 4</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 5-14 oder bis ANC > 1500 post nadir</p> <p>Dreifach-i.-th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 15</p> <p>DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1-7 und 15-21</p>
Intensivierungsblock 2 (9 Wochen)	<p>Methotrexat (5 g/m² über 24 Stunden, i. v.): Tage 1 und 15</p> <p>Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2, 3, 16 und 17</p> <p>Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1 und 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>CPM (300 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>MESNA (150 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 22-26</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 27-36 oder bis ANC > 1500 post nadir</p> <p>ARA-C (3 g/m², q12h, i.v.): Tage 43, 44</p> <p>L-ASP (6000 IE/m², i.m.): Tag 44</p>
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 1-4	<p>MTX (5 g/m² über 24 Stunden, i.v.): Tag 1</p> <p>Leucovorin (75 mg/m² bei Stunde 36, i.v.; 15 mg/m² i.v. oder p.o. q6h x 6 Dosen)iii: Tage 2 und 3</p> <p>Dreifach-i.th.-Therapie (altersangepasst): Tage 1, 29</p> <p>VCR (1,5 mg/m², i.v.): Tage 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 8-28</p> <p>Methotrexat (20 mg/m²/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m², i.v.): Tage 29-33</p> <p>CPM (300 mg/m², i.v.): Tage 29-33</p> <p>MESNA i.v. Tage 29-33</p> <p>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): Tage 34-43</p>
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklus 5	<p>Kraniale Bestrahlung (nur Block 5)</p> <p>12 Gy in 8 Fraktionen für alle Patienten mit CNS1 und CNS2 bei der Diagnose</p> <p>18 Gy in 10 Fraktionen für Patienten mit CNS3 bei der Diagnose</p> <p>VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 11-56 (Zurückhalten von 6-MP während der Tage 6-10 mit kranialer Bestrahlung beginnend an Tag 1 von Zyklus 5. Beginn mit 6-MP am ersten Tag nach Beendigung der kranialen Bestrahlung.)</p> <p>Methotrexat (20 mg/m²/Woche, p.o.): Tage 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
Erhaltung (8-Wochenzyklen) Zyklen 6-12	<p>VCR (1,5 mg/m²/Tag, i.v.): Tage 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m²/Tag, p.o.): Tage 1-56</p> <p>Methotrexat (20 mg/m²/Woche, p.o.): Tage 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

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 Jahre) 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 und beruhen auf den hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten. Es gibt keine kontrollierten Studien, die einen klinischen Nutzen oder ein verlängertes Überleben zeigen. Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt, in der Imatinib bei Patienten mit verschiedenen lebensbedrohlichen Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinasen untersucht wurde. In diese Studie waren 7 Patienten mit MDS/MPD eingeschlossen, die mit täglich 400 mg Imatinib behandelt wurden. Drei Patienten hatten eine komplette hämatologische Remission (CHR) und ein Patient eine partielle hämatologische Remission (PHR). Zum Zeitpunkt der ursprünglichen Analyse entwickelten drei von vier Patienten mit entdeckter PDGFR-Genumlagerung eine hämatologische Remission (2 CHR und 1 PHR). Das Alter dieser Patienten betrug 20 bis 72 Jahre.

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

Über weitere 24 Patienten mit MDS/MPD wurde in 13 Publikationen berichtet. 21 Patienten erhielten Imatinib in einer Dosierung von täglich 400 mg, während die anderen drei Patienten niedrigere Dosen erhielten. Bei elf Patienten wurde eine PDGFR-Genumlagerung entdeckt. 9 von Ihnen erzielten eine CHR und ein Patient eine PHR. Das Alter dieser Patienten lag zwischen 2 und

79 Jahren. Nach der aktualisierten Information in einer kürzlich erschienenen Publikation wurde gezeigt, dass all diese Patienten in der zytogenetischen Remission verblieben sind (Dauer 32-28 Monate). Dieselbe Publikation berichtete über Langzeit-Folgedaten von 12 MDS/MPD-Patienten mit PDGFR-Genumlagerung (5 Patienten aus der Studie B2225). Diese Patienten erhielten Imatinib über median 47 Monate (24 Tage – 60 Monate). Bei 6 von diesen Patienten beträgt der Follow-up jetzt mehr als 4 Jahre. Elf Patienten erzielten eine schnelle CHR; bei zehn verschwanden die zytogenetischen Anomalien komplett und es trat eine Verminderung oder ein Verschwinden der Fusionstranskripte ein, gemessen mittels RT-PCR. Hämatologische und zytogenetische Remissionen wurden über einen medianen Zeitraum von 49 (19-60) Monaten bzw. 47 (16-59) Monaten aufrechterhalten. Das Gesamtüberleben liegt bei 65 (25-234) Monaten seit Diagnosestellung. Bei Gabe von Imatinib an Patienten ohne genetische Translokation wird generell keine Verbesserung erzielt.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen mit MDS/MPD. In 4 Publikationen wurde über fünf (5) Patienten mit MDS/MPD in Zusammenhang mit PDGFR-Genumlagerungen berichtet. Das Alter dieser Patienten reichte von 3 Monaten bis 4 Jahren und Imatinib wurde in einer Dosierung von 50 mg täglich oder in Dosen von 92,5 bis 340 mg/m² täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, zytogenetisches und/oder klinisches Ansprechen.

Klinische Studien bei HES/CEL

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) durchgeführt, in der Imatinib bei verschiedenen Patientenpopulationen mit lebensbedrohenden Erkrankungen in Verbindung mit Abl-, Kit- oder PDGFR-Protein-Tyrosinkinase 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 α -Fusionskinase identifiziert. In 3 weiteren Publikationen wurden vier Patienten gefunden, die ebenfalls FIP1L1-PDGFR α -positiv waren. Alle 65 FIP1L1-PDGFR α -Fusionskinase-positiven Patienten erzielten eine komplette hämatologische Remission, die über Monate anhielt (von 1+ bis 44+ Monaten, zensiert zum Berichtszeitpunkt). Wie in einer kürzlich veröffentlichten Publikation berichtet, erzielten 21 dieser 65 Patienten auch eine komplette molekulare Remission mit einem medianen Follow-up von 28 Monaten (13-67 Monate). Das Alter dieser Patienten lag zwischen 25 und 72 Jahren. Zusätzlich wurden von den Prüfern in den Fallberichten Verbesserungen in der Symptomatologie und anderen anormalen organischen Dysfunktionen berichtet. Über Verbesserungen wurde berichtet beim Herzen, Nervensystem, Haut-/Unterhautzellgewebe, Atemwege/Brustraum/Mediastinum, Skelettmuskulatur/Bindegewebe/Gefäße und Gastrointestinaltrakt.

Es gibt keine kontrollierten Studien bei Kindern und Jugendlichen 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/m² täglich oder in Dosen von 200 bis 400 mg täglich gegeben. Alle Patienten zeigten komplettes hämatologisches, zytogenetisches und/oder komplettes molekulares Ansprechen.

Klinische Studien bei DFSP

Es wurde eine offene, multizentrische Phase-II-Studie (Studie B2225) bei 12 Patienten mit DFSP 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 teilweise 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 (das Kind erhielt 400 mg/m²/Tag; anschließend wurde die Dosis auf 520 mg/m²/Tag erhöht). 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 Kindern und Jugendlichen mit DFSP. In 3 Publikationen wurde über fünf (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/m² täglich gegeben. Alle Patienten zeigten teilweises und/oder komplettes Ansprechen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakokinetik von Imatinib

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

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

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

In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass CYP3A4 das wesentliche humane P450 Enzym für die Biotransformation von Imatinib darstellt. Aus einer Reihe potenzieller Begleitmedikationen (Paracetamol, Aciclovir, Allopurinol, Amphotericin, Cytarabin, Erythromycin, Fluconazol, Hydroxyharnstoff, Norfloxacin, Penicillin V) zeigten nur Erythromycin (IC₅₀ 50 µM) und Fluconazol (IC₅₀ 118 µM) eine Hemmung des Imatinibmetabolismus, die möglicherweise klinische Relevanz hat (siehe Abschnitt 4.5).

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

Elimination

Basierend auf dem Wiederauffinden von Verbindungen nach einer oralen Gabe von ^{14}C -markiertem Imatinib werden etwa 81 % der Dosis innerhalb von 7 Tagen in den Fäzes (68 % der Dosis) und im Urin (13 % der Dosis) wiedergefunden. Unverändert bleiben etwa 25 % der Imatinib-Dosis (5 % im Urin, 20 % in den Fäzes), der Rest sind Metaboliten.

Plasmapharmakokinetik

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

Populationspharmakokinetik

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

Pharmakokinetik bei Kindern und Jugendlichen

Wie bei erwachsenen Patienten wurde Imatinib sowohl in Phase-I- als auch in Phase-II-Studien bei Kindern und Jugendlichen nach oraler Gabe schnell absorbiert. Bei den Kindern und Jugendlichen führten Dosierungen von 260 bzw. 340 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ zu einer vergleichbaren Exposition wie Dosen von 400 mg bzw. 600 mg bei Erwachsenen. Der Vergleich zwischen der $\text{AUC}_{(0-24)}$ am Tag 8 und am Tag 1 bei einer Dosierung von 340 $\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ resultierte in einer 1,7-fachen Akkumulation bei wiederholter einmal täglicher Dosierung.

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

Beeinträchtigung der Organfunktionen

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe zeigten bei Ratten, Hunden und Affen leichte bis mäßige hämatologische Veränderungen, die bei Ratten und Hunden mit Veränderungen des Knochenmarks einhergingen.

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

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

In einer Affenstudie über 39 Wochen konnte bei der niedrigsten Dosierung von 15 mg/kg, die etwa einem Drittel der maximalen Humandosis von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entsprach, kein „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) festgestellt werden. Die Behandlung ergab bei diesen Versuchstieren eine Verschlechterung normalerweise unterdrückter Malariainfektionen.

Imatinib zeigte keine genotoxischen Eigenschaften in einem *in vitro* bakteriellen Zelltest (Ames Test), einem *in vitro* Säugetierzelltest (Maus-Lymphoma-Test) und einem *in vivo* Rattenmikrokerntest. Positive genotoxische Effekte wurden für Imatinib in einem *in vitro* Säugetierzelltest (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) auf klastogene Effekte (Chromosomenaberrationen) bei Vorliegen einer metabolischen Aktivierung bei einer Konzentration von 125 µg/ml gefunden.

Zwei Zwischenprodukte im Herstellungsprozess, die sich auch im Endprodukt finden, zeigten im Ames Test Mutagenität. Eines dieser Zwischenprodukte war auch im Maus Lymphoma Test positiv.

Männliche Ratten, die in einer Fertilitätsstudie 70 Tage lang mit 60 mg/kg, was etwa der maximalen klinischen Dosierung von 800 mg/Tag bezogen auf die Körperoberfläche entspricht, vor der

Verpaarung behandelt wurden, zeigten ein vermindertes Hoden- und Nebenhodengewicht und eine verringerte Spermienmotilität. Dies wurde bei Dosen ≤ 20 mg/kg nicht gefunden. Eine leichte bis mäßige Verminderung der Spermatogenese wurde auch bei Hunden unter oralen Dosen von ≥ 30 mg/kg beobachtet. Wenn weibliche Ratten 14 Tage vor der Verpaarung und bis zum 6. Tag der Gestation behandelt wurden, ergab sich kein Effekt auf die Verpaarung oder auf die Zahl trächtiger Tiere. Bei einer Dosierung von 60 mg/kg hatten weibliche Ratten einen signifikanten Verlust von Feten nach der Implantation und eine verminderte Anzahl lebender Feten. Dies war bei Dosen ≤ 20 mg/kg nicht nachweisbar.

In einer oralen Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten wurde in der Gruppe mit 45 mg/kg/Tag am Tag 14 oder 15 der Tragzeit ein roter vaginaler Ausfluss beobachtet. Bei der gleichen Dosis war die Anzahl der Totgeburten ebenso erhöht wie die Zahl der Nachkommen, die in den Tagen 0 bis 4 post partum starben. In der F₁-Generation war in der gleichen Dosisgruppe das gemittelte Körpergewicht von der Geburt bis zur versuchsgemäßen Tötung der Tiere reduziert und die Anzahl der Jungtiere, die den Zeitpunkt der Ablösung des Präputiums erreichten, war leicht vermindert. Die Fertilität der F₁-Generation war nicht beeinträchtigt, während eine erhöhte Anzahl von Resorptionen der Feten und eine verminderte Zahl von lebensfähigen Feten bei der Gruppe mit 45 mg/kg/Tag beobachtet wurden. Der „No Observed Effect Level“ (NOEL) betrug sowohl für die Muttertiere als auch für die F₁-Generation 15 mg/kg/Tag (ein Viertel der maximalen Dosis beim Menschen von 800 mg).

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

In einer Toxikologiestudie zur Entwicklung von jugendlichen Ratten (10. bis 70. postpartaler Tag) wurden, abgesehen von den bei erwachsenen Ratten bekannten Zielorganen, keine neuen Zielorgane identifiziert. In der Toxikologiestudie zur Entwicklung von jugendlichen Ratten wurden Auswirkungen auf das Wachstum, Verzögerungen bei der Öffnung der Vagina bzw. bei der Separierung der Vorhaut beobachtet, und zwar bei einer Dosierung, die etwa um das 0,3- bis 2-fache über der durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis von 340 mg/m² lag. Zudem lag die Mortalität bei jugendlichen Ratten (während des Absetzens) etwa um das 2-fache über der durchschnittlichen pädiatrischen Exposition bei der empfohlenen Höchstdosis von 340 mg/m².

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

Die Papillome/Karzinome der Präputial- bzw. Klitorisdrüse wurden bei Dosen von 30 mg/kg/Tag und mehr festgestellt. Dies entspricht (auf der Grundlage der AUC) etwa dem 0,5- bzw. 0,3-fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag bei Erwachsenen und (auf der Grundlage der AUC) dem 0,4-fachen der täglichen Dosis von 340 mg/m²/Tag bei Kindern und Jugendlichen. Der „No Observed Effect Level“ (NOEL) betrug 15 mg/kg/Tag. Die renalen Adenome/Karzinome, die Papillome der Harnblase und Harnröhre, die Adenokarzinome des Dünndarms, die Adenome der Nebenschilddrüsen, die benignen und malignen medullären Tumoren der Nebennierendrüsen und die Papillome/Karzinome des Antrums wurden bei 60 mg/kg/Tag beobachtet, entsprechend (auf der Grundlage der AUC) dem etwa 1,7- bzw. 1-fachen der täglichen Dosis von 400 mg/Tag bzw. 800 mg/Tag und (auf der Grundlage der AUC) dem 1,2-fachen der täglichen Dosis von 340 mg/m²/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

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Kapselinhalt

Crospovidon (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Kapselinhalt

Crospovidon (Typ A)
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat

Kapselhülle

Gelatine
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

PA-Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 60 Hartkapseln.

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

PA-Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackungen.
Packungen mit 30 Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

EU/1/13/876/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 25. September 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Polen

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Imatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/876/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imatinib medac 100 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Imatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Imatinib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Hartkapsel enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose-Monohydrat.

Für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

30 Hartkapseln.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/876/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Imatinib medac 400 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Imatinib

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln

Imatinib

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Imatinib medac und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Imatinib medac beachten?
3. Wie ist Imatinib medac einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Imatinib medac aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Imatinib medac und wofür wird es angewendet?

Imatinib medac ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Imatinib enthält. Dieses Arzneimittel wirkt bei den unten genannten Erkrankungen, indem es das Wachstum von anormalen Zellen hemmt. Einige dieser Erkrankungen sind Krebserkrankungen.

Imatinib medac wird bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen angewendet:

- **Zur Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie (CML) in der Blastenkrise.** Leukämie ist eine Krebserkrankung weißer Blutzellen. Diese weißen Zellen unterstützen normalerweise den Körper bei der Abwehr von Infektionen. Die chronisch-myeloische Leukämie ist eine Form der Leukämie, bei der bestimmte anormale weiße Zellen (so genannte myeloische Zellen) unkontrolliert zu wachsen beginnen. Imatinib medac hemmt das Wachstum dieser Zellen. Die Blastenkrise ist das am weitesten entwickelte Stadium dieser Krankheit.
- **Zur Behandlung von Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphoblastischer Leukämie (Ph-positive ALL).** Leukämie ist eine Krebserkrankung der weißen Blutzellen. Diese weißen Zellen unterstützen normalerweise den Körper bei der Abwehr von Infektionen. Die akute lymphoblastische Leukämie ist eine Form der Leukämie, bei der bestimmte krankhafte weiße Zellen (so genannte Lymphoblasten) unkontrolliert zu wachsen beginnen. Imatinib medac hemmt das Wachstum dieser Zellen.

Imatinib medac wird auch bei Kindern und Jugendlichen angewendet:

- Zur Behandlung einer neu diagnostizierten CML bei Kindern und Jugendlichen, für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird.
- Zur Behandlung einer CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, oder in der akzelerierten Phase. Die akzelerierte Phase ist eine Übergangsphase zwischen der chronischen Phase und dem Einsetzen der Blastenkrise; sie wird als ein erstes Anzeichen einer Resistenz gegen die Behandlung angesehen.

Imatinib medac wird auch bei Erwachsenen angewendet:

- **Zur Behandlung von Myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD).** Diese gehören zu einer Gruppe von Bluterkrankungen, bei denen bestimmte Blutzellen unkontrolliert zu wachsen beginnen. Imatinib medac hemmt das Wachstum dieser Zellen bei einem bestimmten Typ dieser Erkrankungen.
- **Zur Behandlung des hypereosinophilen Syndroms (HES) und/oder der chronischen eosinophilen Leukämie (CEL).** Dies sind Bluterkrankungen, bei denen bestimmte Blutzellen (so genannte Eosinophile) unkontrolliert zu wachsen beginnen. Imatinib medac hemmt das Wachstum dieser Zellen bei einem bestimmten Typ dieser Erkrankungen.
- **Zur Behandlung von Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP ist eine Krebserkrankung des Gewebes unter der Haut, in dem bestimmte Zellen unkontrolliert zu wachsen beginnen. Imatinib medac hemmt das Wachstum dieser Zellen.

Im folgenden Teil der Gebrauchsinformation werden die oben genannten Abkürzungen verwendet, wenn über diese Erkrankungen gesprochen wird.

Fragen Sie Ihren Arzt, wenn Sie wissen wollen, wie Imatinib medac wirkt oder warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben worden ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Imatinib medac beachten?

Imatinib medac wird Ihnen nur von einem Arzt verschrieben werden, der Erfahrung mit Arzneimitteln zur Behandlung von Blutkrebs oder soliden Tumoren hat.

Folgen Sie bitte sorgfältig allen Anweisungen Ihres Arztes, auch wenn sie von den allgemeinen Informationen in dieser Packungsbeilage abweichen.

Imatinib medac darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Imatinib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn dies auf Sie zutrifft, **teilen Sie es Ihrem Arzt mit und nehmen Sie Imatinib medac nicht ein.**

Wenn Sie glauben, allergisch zu sein, sich aber nicht sicher sind, fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Imatinib medac einnehmen:

- wenn Sie eine Leber-, Nieren- oder Herzerkrankung haben oder jemals hatten.
- wenn Sie das Arzneimittel Levothyroxin einnehmen, weil Ihre Schilddrüse entfernt wurde.
- wenn Sie in der Vergangenheit eine Hepatitis-B-Infektion hatten oder möglicherweise derzeit haben. Dies ist notwendig, weil Imatinib medac zu einer Reaktivierung der Hepatitis-B-Erkrankung führen könnte, welche in manchen Fällen tödlich verlaufen kann. Patienten

werden von ihren Ärzten sorgfältig auf Anzeichen dieser Infektion hin untersucht, bevor die Behandlung begonnen wird.

Wenn einer dieser Punkte auf Sie zutrifft, **informieren Sie Ihren Arzt, bevor Sie Imatinib medac einnehmen.**

Sprechen Sie bitte unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie bei sich **während der Einnahme von Imatinib medac** eine schnelle Gewichtszunahme feststellen. Imatinib medac kann zu Wasseransammlungen im Körper führen (schwere Flüssigkeitsretention).

Während der Einnahme von Imatinib medac wird Ihr Arzt regelmäßig überwachen, ob das Arzneimittel wirkt. Ihr Blut und Ihr Körpergewicht werden ebenfalls regelmäßig überprüft.

Kinder und Jugendliche

Imatinib medac dient auch der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit CML. Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern unter 2 Jahren mit CML. Die Erfahrung bei Kindern und Jugendlichen mit Ph-positiver ALL ist begrenzt.

Einige Kinder und Jugendliche wachsen unter Imatinib medac langsamer als normal. Der Arzt wird das Wachstum regelmäßig überwachen.

Einnahme von Imatinib medac zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt (wie z. B. Paracetamol), einschließlich pflanzlicher Arzneimittel (wie z. B. Johanniskraut).

Einige Arzneimittel können die Wirkung von Imatinib medac beeinflussen, wenn sie zusammen eingenommen werden. Sie können die Wirkung von Imatinib medac verstärken oder vermindern, was entweder zu verstärkten Nebenwirkungen führen kann oder dazu, dass Imatinib medac weniger wirkt. Imatinib medac kann auf einige andere Arzneimittel den gleichen Einfluss haben.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Arzneimittel einnehmen / anwenden, die die Entstehung von Blutgerinnseln verhindern.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.
- Imatinib medac sollte nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich, weil es Ihrem Baby schaden kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen die möglichen Risiken einer Einnahme von Imatinib medac während der Schwangerschaft besprechen.
- Frauen, die schwanger werden können, wird zu einer wirksamen Empfängnisverhütung während der Behandlung geraten.
- Während der Behandlung mit Imatinib medac dürfen Sie nicht stillen, da nur wenige Informationen über die Verteilung von Imatinib in der Muttermilch vorliegen.
- Patienten, die sich während der Behandlung mit Imatinib medac Sorgen um Ihre Fruchtbarkeit machen, wird empfohlen mit Ihrem Arzt darüber zu sprechen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ihnen könnte bei der Einnahme dieses Arzneimittels schwindlig werden. Sie könnten sich schläfrig fühlen oder verschwommen sehen. Falls dies eintritt, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Werkzeuge oder Maschinen bedienen, bis Sie sich wieder wohl fühlen.

Imatinib medac enthält Lactose-Monohydrat

Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Imatinib medac einzunehmen?

Ihr Arzt hat Ihnen Imatinib medac verschrieben, weil Sie an einer ernsten Erkrankung leiden. Imatinib medac kann Ihnen helfen, diese Erkrankung zu bekämpfen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal ein. Es ist wichtig, dass Sie dies solange tun, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal sagt. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Hören Sie nicht auf, Imatinib medac einzunehmen, außer Ihr Arzt empfiehlt Ihnen die Beendigung der Behandlung. Falls Sie nicht in der Lage sind, das Arzneimittel so einzunehmen, wie es Ihr Arzt verordnet hat oder wenn Sie denken, dass Sie es nicht mehr benötigen, informieren Sie Ihren Arzt umgehend.

Wie viel Imatinib medac sollten Sie einnehmen?

Anwendung bei Erwachsenen

Ihr Arzt wird Sie genau informieren, wie viele Imatinib-medac-Kapseln Sie einnehmen sollen.

Die übliche Anfangsdosis bei der Behandlung von CML in der Blastenkrise beträgt 600 mg und wird in Form von 6 Kapseln zu je 100 mg (oder 1 Kapsel zu 400 mg plus 2 Kapseln zu je 100 mg) **einmal** täglich eingenommen.

In Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt eine höhere oder niedrigere Dosis verschreiben. Wenn Ihre tägliche Dosis 800 mg beträgt, sollten Sie 1 Kapsel zu 400 mg morgens und 1 Kapsel zu 400 mg abends einnehmen.

- **Wenn Sie wegen Ph-positiver ALL behandelt werden:**
Die Anfangsdosis beträgt 600 mg und wird in Form von 6 Kapseln zu je 100 mg (oder 1 Kapsel zu 400 mg plus 2 Kapseln zu je 100 mg) **einmal** täglich eingenommen.
- **Wenn Sie wegen MDS/MPD behandelt werden:**
Die Anfangsdosis beträgt 400 mg und wird in Form von 1 Kapsel zu 400 mg **einmal** täglich eingenommen.
- **Wenn Sie wegen HES/CEL behandelt werden:**
Die Anfangsdosis beträgt 100 mg und wird in Form von 1 Kapsel zu 100 mg **einmal** täglich eingenommen. Ihr Arzt wird darüber entscheiden, ob die Dosis auf 400 mg erhöht wird, die in Form von 1 Kapsel zu 400 mg **einmal** täglich eingenommen wird. Dies hängt davon ab, wie Sie auf die Behandlung ansprechen.
- **Wenn Sie wegen DFSP behandelt werden:**
Die Dosis beträgt 800 mg pro Tag, die in Form von 1 Kapsel zu 400 mg morgens und 1 Kapsel zu 400 mg abends eingenommen wird.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Ihr Arzt wird Sie informieren, wie viele Imatinib medac Kapseln Ihrem Kind gegeben werden sollen. Die notwendige Menge an Imatinib medac hängt vom Zustand Ihres Kindes, von seinem Körpergewicht und seiner Größe ab. Die tägliche Gesamtdosis für Kinder und Jugendliche darf 800 mg bei CML und 600 mg bei Ph-positiver ALL nicht überschreiten. Die tägliche Dosis kann Ihrem Kind als Einmalgabe verabreicht oder auf zwei Gaben (die Hälfte morgens und die Hälfte abends) aufgeteilt werden.

Wann und wie wird Imatinib medac eingenommen?

- **Nehmen Sie Imatinib medac mit einer Mahlzeit ein.** Dies kann helfen, Magenbeschwerden bei der Einnahme von Imatinib medac vorzubeugen.
- **Schlucken Sie die Kapseln im Ganzen und trinken Sie dazu ein großes Glas Wasser.** Öffnen oder zerdrücken Sie die Kapseln bitte nicht, es sei denn, Sie haben Schwierigkeiten mit dem Schlucken (z. B. Kinder).
- Wenn Sie nicht in der Lage sind, die Kapseln zu schlucken, können Sie die Kapseln öffnen und den Kapselinhalt in ein Glas Mineralwasser ohne Kohlensäure oder Apfelsaft geben.
- Wenn Sie schwanger sind oder schwanger werden können und die Kapseln für Ihr Kind oder für einen anderen Patienten, der die Kapseln nicht schlucken kann, zu öffnen versuchen, sollten Sie mit dem Inhalt vorsichtig umgehen, um Kontakt mit Haut oder Augen oder das Einatmen des Pulvers zu vermeiden. Waschen Sie unmittelbar danach Ihre Hände.

Wie lange wird Imatinib medac eingenommen?

Nehmen Sie Imatinib medac jeden Tag ein, solange Ihr Arzt Ihnen dies empfiehlt.

Wenn Sie eine größere Menge von Imatinib medac eingenommen haben, als Sie sollten

Sprechen Sie bitte **unverzüglich** mit Ihrem Arzt, wenn Sie unbeabsichtigt zu viele Kapseln Imatinib medac eingenommen haben. Es kann sein, dass Sie in diesem Fall eine medizinische Beobachtung benötigen. Bringen Sie die Medikamentenpackung mit.

Wenn Sie die Einnahme von Imatinib medac vergessen haben

- Wenn Sie eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie die fehlende Dosis, sobald Sie sich daran erinnern. Falls die Einnahme der nächsten Dosis unmittelbar bevorsteht, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Dann fahren Sie mit Ihrem normalen Einnahmeschema fort.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Diese sind im Allgemeinen von geringem bis mäßigem Schweregrad.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein. Informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) **oder häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Rasche Gewichtszunahme. Die Behandlung mit Imatinib medac kann dazu führen, dass Ihr Körper beginnt, Wasser einzulagern (schwere Flüssigkeitsretention).

- Anzeichen einer Infektion wie Fieber, Schüttelfrost, Halsentzündung oder Mundgeschwüre. Imatinib medac kann die Anzahl der weißen Blutkörperchen vermindern, sodass Sie leichter Infektionen bekommen können.
- Unerwartete Blutungen oder blaue Flecken (obwohl Sie sich nicht verletzt haben).

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) **oder selten** (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Brustschmerzen, unregelmäßiger Herzschlag (Anzeichen von Herzbeschwerden).
- Husten, schwieriges oder schmerzhaftes Atmen (Anzeichen von Lungenbeschwerden).
- Benommenheit, Schwindel oder Ohnmacht (Anzeichen von niedrigem Blutdruck).
- Übelkeit mit Appetitverlust, eine Dunkelfärbung des Urins, Gelbfärbung der Haut oder Augen (Anzeichen von Leberproblemen).
- Hautausschlag, Hautrötung mit Bläschen auf den Lippen, den Augen, der Haut oder im Mund, Abschälen der Haut, Fieber, rote oder purpurne Flecken auf der Haut, Juckreiz, brennendes Gefühl, Pustelbildung (Anzeichen von Hautproblemen).
- Starke Bauchschmerzen, Blut in Erbrochenem, im Stuhl oder im Urin, schwarzer Stuhl (Anzeichen von Magen-Darm-Erkrankungen).
- Stark verminderte Urinmenge, Durst (Anzeichen von Nierenbeschwerden).
- Übelkeit mit Durchfall und Erbrechen, Bauchschmerzen oder Fieber (Anzeichen von Darmbeschwerden).
- Schwere Kopfschmerzen, Erschlaffen oder Lähmung der Gliedmaßen oder des Gesichts, Schwierigkeiten beim Sprechen, plötzlicher Bewusstseinsverlust (Anzeichen von Beschwerden des Nervensystems wie beispielsweise Blutungen oder Schwellungen in Kopf und Gehirn).
- Blasse Haut, Müdigkeit, Kurzatmigkeit und Dunkelfärbung des Urins (Anzeichen einer erniedrigten Anzahl roter Blutkörperchen).
- Augenschmerzen oder Verschlechterung des Sehvermögens, Blutungen in den Augen.
- Schmerzen in der Hüfte oder Schwierigkeiten beim Gehen.
- Taube oder kalte Zehen und Finger (Anzeichen eines Raynaud-Syndroms).
- Plötzliche Schwellung und Rötung der Haut (Anzeichen einer bakteriellen Zellgewebsentzündung).
- Schwerhörigkeit.
- Erschlaffung der Muskulatur und Muskelkrämpfe mit einem anormalen Herzrhythmus (Anzeichen einer Änderung des Kaliumspiegels im Blut).
- Blaue Flecken.
- Magenschmerzen mit Übelkeit.
- Muskelkrämpfe mit Fieber, rotbrauner Urin, Schmerzen oder Muskelschwäche (Anzeichen von Muskelbeschwerden).
- Schmerzen im Becken, manchmal zusammen mit Übelkeit und Erbrechen, mit unerwarteter Blutung aus der Scheide, Schwindel oder Ohnmacht wegen eines niedrigen Blutdruckes (Anzeichen für Eierstock- oder Unterleibsbeschwerden).
- Übelkeit, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, trüber Urin, Müdigkeit und/oder Gelenksbeschwerden zusammen mit abnormalen Laborwerten (z. B. hohe Kalium-, Harnsäure- und Kalziumspiegel sowie niedrige Phosphatspiegel im Blut).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Kombination von ausgedehntem schwerem Hautausschlag, Krankheitsgefühl, Fieber, hohem Spiegel bestimmter weißer Blutkörperchen oder gelber Haut oder Augen (Anzeichen einer Gelbsucht) mit Atemlosigkeit, Brustschmerzen/Unbehagen, stark verminderter Harnmenge und Durstgefühl usw. (Anzeichen einer behandlungsbedürftigen allergischen Reaktion).
- Chronisches Nierenversagen.

Falls bei Ihnen eine der genannten Nebenwirkungen auftritt, **informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt.**

Andere Nebenwirkungen können umfassen:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen oder Müdigkeit.
- Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Verdauungsstörungen.
- Hautausschlag.
- Muskelkrämpfe oder Gelenk-, Muskel- oder Knochenschmerzen, während der Behandlung mit Imatinib medac oder nachdem Sie die Einnahme von Imatinib medac beendet haben.
- Schwellungen wie Gelenkschwellungen oder geschwollene Augen.
- Gewichtszunahme.

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen in starkem Maße betrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Appetitverlust, Gewichtsverlust oder Geschmacksstörungen.
- Schwindel oder Schwächegefühl.
- Schlaflosigkeit.
- Augenirritationen mit Juckreiz, Rötung und Schwellung (Bindehautentzündung), vermehrter Tränenfluss oder verschwommenes Sehen.
- Nasenbluten.
- Bauchschmerzen oder Blähbauch, Blähungen, Sodbrennen oder Verstopfung.
- Jucken.
- Ungewöhnlicher Haarverlust oder Ausdünnen der Haare.
- Taubheit an Händen und Füßen.
- Entzündungen im Mund.
- Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen.
- Mundtrockenheit, trockene Haut oder trockene Augen.
- Verminderte oder erhöhte Hautempfindlichkeit.
- Hitzewallungen, Schüttelfrost oder Nachtschweiß.

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen in starkem Maße betrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Rötung und/oder Schwellung der Handflächen und Fußsohlen, das von Kribbeln und brennendem Schmerz begleitet sein kann.
- Verlangsamtes Wachstum bei Kindern und Jugendlichen.
- Erneutes Auftreten (Reaktivierung) einer Hepatitis-B-Infektion, wenn Sie in der Vergangenheit bereits Hepatitis B (eine Leberinfektion) hatten.

Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen in starkem Maße betrifft, **informieren Sie Ihren Arzt.**

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Imatinib medac aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
Nicht über 30°C lagern.

Verwenden Sie keine Packung, die beschädigt ist oder an der manipuliert wurde.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Imatinib medac enthält

- Der Wirkstoff ist Imatinib (als Mesilat).
Jede 100-mg-Hartkapsel Imatinib medac enthält 100 mg Imatinib (als Mesilat).
Jede 400-mg-Hartkapsel Imatinib medac enthält 400 mg Imatinib (als Mesilat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Crospovidon (Typ A), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat.
Die Kapselhülle der 100-mg-Kapsel besteht aus Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171) und Eisen(III)-oxid (E 172).
Die Kapselhülle der 400-mg-Kapsel besteht aus Gelatine, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172) und Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Wie Imatinib medac aussieht und Inhalt der Packung

Imatinib medac 100 mg Hartkapseln sind Gelatinekapseln der Größe „3“ mit orangefarbenem Unterteil und Oberteil.

Imatinib medac 400 mg Hartkapseln sind Gelatinekapseln der Größe „00“ mit karamellfarbenem Unterteil und Oberteil.

Imatinib medac 100 mg Kapseln sind in Packungen zu je 60 Kapseln in Blisterpackungen erhältlich.

Imatinib medac 400 mg Kapseln sind in Packungen zu je 30 Kapseln in Blisterpackungen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Hersteller

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

Polen

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.