

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMAGLİV 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film tablet, 100 mg imatinib (mesilat tuzu olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Çok koyu sarı ile kahverengimsi turuncu renkli yuvarlak, bir yüzü çentikli, bikonveks film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İMAGLİV'in endikasyonları:

- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik faz kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Akselere faz Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Blastik faz Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Diğer tedavilere dirençli Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- İlk tanısı Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) olan ancak tedavi ile Philadelphia kromozomu negatif hale gelen kronik/akselere/blastik faz kronik miyeloid lösemi hastalarında,
- Kronik miyeloid lösemili (KML) olan 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda birinci basamak tedavide,
- Yeni tanı konulmuş Philadelphia kromozomu pozitif yetişkin ve pediyatrik akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL) hastalarında klinik yararı gösterilmiş çoklu ajanlı kemoterapi şemaları ile kombine olarak remisyon indüksiyonu amacıyla,
- Relaps-refrakter Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ALL) hastalarında klinik yararı gösterilmiş çoklu ajanlı kemoterapi şemaları ile kombine olarak remisyon indüksiyonu amacıyla,
- FIP1L1-PDGFR α füzyon geni laboratuvar incelemeleriyle gösterilen hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, hematolojik malign hastalıklar ve malign sarkomlar bulunan hastaların tedavisinde deneyimi olan bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Tedavi, hasta yarar sağladığı sürece devam ettirilmelidir.

Kronik Miyeloid Lösemi de (KML) Dozaj

İMAGLİV'in önerilen dozu, kronik fazdaki erişkin KML hastaları için 400 mg/gündür. Kronik faz KML, aşağıdaki tüm kriterlerin karşılandığı durum olarak tanımlanır: kanda ve kemik iliğinde blast < %15, periferik kan bazofilleri < %20, trombosit > 100 x 10⁹/L. İMAGLİV'in önerilen dozu, akselere fazdaki erişkin hastalar için 600 mg/gündür. Akselere faz, aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlanır: kanda ve kemik iliğinde blast ≥ %15 fakat < %30, kanda ve kemik iliğinde blast artı promiyelosit ≥ %30 (< %30 blasta neden olur) , periferik kan bazofilleri ≥ %20, trombosit < 100 x 10⁹/L (tedaviden ilişkisiz olarak). İMAGLİV'in önerilen dozu, blast krizindeki erişkin hastalar için 600 mg/gündür. Blast krizi, kanda veya kemik iliğinde ~ %30 blast ya da hepatosplenomegali harici bir ekstramedüller hastalık olarak tanımlanır.

İlaca bağlı oluşan ciddi advers etki ve ağır lösemiyle ilişkili nötropeni veya trombositopeni gelişmemiş olması koşuluyla, hastalığın ilerlemesi (herhangi bir zamanda), en az 3 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt alınmaması, 12 aylık tedaviye rağmen sitogenetik cevap elde edilmemesi veya daha önce elde edilmiş olan hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybolması gibi durumlarda; kronik fazda hastalık bulunanlarda dozun 400 mg'dan 600 mg'a yükseltilmesi, ya da hızlanmış faz veya blast krizi bulunan hastalarda da dozun 600 mg'dan maksimum 800 mg günlük doza yükseltilmesi düşünülebilir.

Philedelphia kromozomu pozitif, akut lenfoblastik lösemide (Ph+ ALL) dozaj

Ph+ ALL hastalarında önerilen İMAGLİV dozajı, remisyon indüksiyon kemoterapi şemaları çerçevesinde belirlenir.

Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositozda dozaj

Yetişkin hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında önerilen İMAGLİV dozajı, günde 100 mg'dır. Yanıtsız hallerde 400 mg'a dek çıkılabilir. Bu doz aşılamaz.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

İMAGLİV kullanıldığında eğer ciddi hematolojik olmayan advers reaksiyon gelişirse, tedavi bu olay ortadan kalkıncaya kadar durdurulmalıdır. Daha sonra, olayın ilk ciddiyetine göre değişecek şekilde tedavi devam ettirilir.

Eğer bilirubin, normal sınırın üst limitini (NSÜL) 3 kattan fazla aşacak şekilde yükselirse ya da karaciğer transaminazlarında NSÜL değerinin 5 katından fazla artış olursa, İMAGLİV, bilirubin düzeyleri < 1.5 x NSÜL ve transaminaz düzeyleri < 2.5 x NSÜL seviyesine ininceye

kadar durdurulmalı ve daha sonra da azaltılmış günlük dozlarla devam ettirilmelidir. Yetişkinlerde doz 400 mg'dan 300 mg'a veya 600 mg'dan 400 mg'a veya 800 mg'dan 600 mg'a, çocuklarda ise 260 mg/m²/gün'den 200 mg/m²/gün'e veya 340 mg/m²/gün'den 260 mg/m²/gün'e düşürülmelidir.

Hematolojik advers reaksiyonlar

Ağır nötropeni ve trombositopeni geliştiği takdirde dozun azaltılması ya da tedavinin kesilmesi aşağıdaki tabloda belirtildiği şekilde düzenlenmelidir.

Tablo 1 Nötropeni ve trombositopeni için doz ayarlamaları

Eozinofili ile ilişkili SM ve FIP1L1 -PDGFR-alfa füzyon kinaz ile birlikte HES (başlangıç dozu 100 mg)	ANC<1.0x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı < 50 x10 ⁹ /L	1. ANC≥1.5x10 ⁹ /L ve trombosit sayısı ≥ 75x10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAGLİV tedavisi durdurulur. 2. İMAGLİV tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir.
Kronik faz KML, SM, HES (başlangıç dozu 400 mg)	ANC<1.0x10 ⁹ /l ve/veya Trombositler < 50 x10 ⁹ /l	1. ANC ≥ 1.5 x10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAGLİV tedavisi durdurulur. 2. Tedaviye önceki İMAGLİV dozu ile (ciddi advers reaksiyon gelişmesinden önce) yeniden başlanır. 3. ANC < 1.0x10 ⁹ /L ve/veya trombositler <50x10 ⁹ /L olacak şekilde olay tekrarladığında, 1. basamağı tekrarlanır ve İMAGLİV'e azaltılmış olarak 300 mg'lık dozla başlanır.
Pediyatrik kronik fazda KML (340 mg/m ² dozda)	ANC<1.0x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı < 50 x10 ⁹ /L	1. ANC≥1.5x10 ⁹ /L ve trombosit sayısı ≥ 75x10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAGLİV tedavisi durdurulur. 2. İMAGLİV tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir. 3. ANC<1.0x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısının < 50x10 ⁹ /L olduğu durum yinelenildiği takdirde, 1. adım yeniden uygulanır ve İMAGLİV tedavisine doz 260 mg/m ² 'ye düşülerek devam edilir.
Hızlanmış faz KML ve blast krizi ve Ph+ ALL (başlangıç dozu 600 mg)	^a ANC<0.5x10 ⁹ /l ve/veya Trombositler < 10	1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığını kontrol edilir (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi)

	$\times 10^9/l$	2. Eğer sitopeni lökopeniye bağlı değil ise İMAGLİV dozu 400 mg'a düşürülür. 3. Eğer sitopeni 2 hafta devam ederse, doz 300 mg'a düşürülür. 4. Eğer sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala l�semiyle ilişkili değil ise ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombositler $\geq 20 \times 10^9/L$ oluncaya kadar İMAGLİV tedavisi durdurulur ve daha sonra 300 mg ile tedaviye başlanır.
ANC = mutlak nötrofil sayısı ^a en az 1 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan		

Uygulama Şekli:

Reetedeki doz, gastrointestinal etkileri en aza indirmek için yemek sırasında ve büyük bir bardak suyla yutulmalıdır. Günde 400 veya 600 miligramlık dozlar bir defada, 800 miligramlık ise her birinde 400'er miligram olmak üzere sabah ve akşam iki bölümde alınmalıdır.

Film-kaplı tabletleri yutamayan hastalarda tablet, bir bardak suda veya elma suyunda dağıtılabilir. İhtiyaç duyulan sayıda tablet, uygun hacimde ieeğin (100 miligramlık tablet için yaklaşık 50, 400 miligramlık tablet için yaklaşık 200 mL) içerisine konarak bir kaŐıkla karıŐtırılır. Meydana gelen süspansiyon, tablet(ler)in tam olarak dağılmasından sonra derhal içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

İmatinib, temel olarak karaciğer yoluyla metabolize olur. Hafif, orta Şiddette veya Şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara, önerilen minimal doz olan günde 400 mg verilmelidir. Bu doz, tolere edilemediği takdirde azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2).

Böbrek yetmezliği:

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli miktarda atılmazlar. Böbrek yetmezliği olan veya diyaliz uygulanan hastalara böbrek bozukluğu başlangıç dozu olarak, önerilen minimum doz, günlük 400 mg verilebilir. Bununla birlikte, bu hastalarda dikkatli olunması önerilir. Tolere edilememesi halinde doz azaltılabilir ya da etki görülmemesi halinde doz arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

İmatinib'in KML endikasyonunda 2 yaşın altındaki çocuklarda ve Ph+ ALL endikasyonunda 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır.

İmatinib'in diğer endikasyonlarda çocuklarda kullanılması konusundaki deneyim çok sınırlıdır.

İmatinibin 18 yaşın altındaki MDS/MPD, DFSP ve HES/CEL hastası çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda belirlenmemiştir. Halihazırda mevcut yayımlanmış veriler bölüm 5.1'de özetlenmektedir fakat pozoloji ile ilişkili bir öneride bulunulamamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Çocuklarda doz uygulaması vücut yüzey alanını (mg/m^2) temel almalıdır. Kronik faz ve ilerlemiş faz KML'si ve Ph+ ALL'si olan çocuklar için $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ günlük doz önerilmektedir (toplam doz günde 600 mg 'ı geçmemelidir). Tedavi KML ve Ph+ ALL'de günde bir kere doz uygulaması yoluyla verilebilir. KML'de alternatif olarak günlük doz iki uygulamaya bölünebilir – sabah bir ve akşam bir (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda spesifik olarak imatinib farmakokinetiği araştırılmamıştır.

Katılan hastaların % 20'sinden fazlasının 65 ve daha yukarı yaşlarda olduğu klinik çalışmalarda, yetişkin hastalarda yaşla ilişkili anlamlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir. Yaşlılarda, özel bir doz önerisi gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya eksipiyanlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İMAGLİV, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri görülme potansiyeli bulunmaktadır. İMAGLİV, proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, belirli makrolitler (bkz. Bölüm 4.5), dar terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratları (örn. siklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, dosetaksel, kinidin) veya varfarin ve diğer kumarin türevleri ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmatinib ve CYP3A4 enzimini indükleyen tıbbi ürünlerin (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya Hypericum perforatum [Sarı kantaron]) eşzamanlı kullanımı, İMAGLİV maruziyetini önemli ölçüde azaltarak terapötik başarısızlık riskini artırabilir. Bu nedenle kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin ve imatinibin eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Ateş düşürücü olarak düzenli aralıklarla parasetamol (asetaminofen) alan bir hastanın akut karaciğer yetmezliği nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, parasetamol/asetaminofen kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hipotiroidizm:

İmatinib tedavisi sırasında levotiroksin replasmanı yapılan tiroidektomi hastalarında klinik hipotiroidizm olguları bildirilmiştir. Bu tür hastalarda tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hepatotoksisite:

Karaciğer disfonksiyonu (hafif, orta şiddette ve şiddetli) olan hastalarda, periferik kan sayımları ve karaciğer enzimleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2).

İmatinib ile karaciğer yetmezliği ve hepatik nekroz dahil karaciğer hasarı vakaları gözlenmiştir. İmatinib, yüksek doz kemoterapi rejimleri ile kombine edildiğinde ciddi hepatik reaksiyonlarda bir artış bildirilmiştir. İmatinib, yüksek doz kemoterapi kürleriyle birlikte kullanıldığında transaminaz ve bilirubin düzeylerinin yükselmesi şeklinde, geçici karaciğer toksisitesi görülmüştür. Buna ilave olarak yaygın olmayan akut karaciğer yetmezliği rapor edilmiştir. İmatinib, karaciğer fonksiyon bozukluğu potansiyeli olan kemoterapi kürleriyle birlikte kullanılacaksa, karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8).

Sıvı retansiyonu:

İmatinib alan yeni tanı konulmuş KML hastalarının yaklaşık % 2.5'inde ciddi sıvı retansiyonu (plevra efüzyonu, ödem, pulmoner ödem, asit, yüzeysel ödem) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalarda düzenli aralıklarla kilo kontrolü önerilir. Beklenmedik, ani bir kilo artışı dikkatli araştırılmalı ve gerektiğinde uygun destek tedavisi uygulanmalı ve terapötik önlemler alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda ve daha önceden kardiyak hastalık hikayesi bulunanlarda bu olayların insidanslarının arttığı saptanmıştır. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kalp hastalığı ya da böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kalp hastalığı, kalp yetmezliği açısından risk faktörleri bulunan veya böbrek yetmezliği hikayesi olan hastalar dikkatlice takip edilmeli, kalp veya böbrek yetmezliğini düşündüren belirti ve semptomları olan her hasta değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Miyokardiyum içinde hipereozinofili sendromu (HES) hücrelerinin gizli sızdırmasının görüldüğü hastalarda izole kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyonu olguları, imatinib tedavisine başlanmasıyla beraber oluşan HES hücre degranülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun sistemik steroidler kullanılarak, dolaşımı destekleyen önlemler olarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak düzeltilebileceği bildirilmiştir. Yaygın olmayan kardiyak yan etkiler bildirildiği için, İMAGLİV tedavisine başlamadan önce dikkatli bir yarar/zarar (risk) değerlendirmesi yapılmalıdır. Miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD) ve sistemik mastositoz yüksek eozinofil düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, eozinofil düzeylerinin yüksek olduğu MDS/MPD vakalarında, sistemik mastositoz (SM) vakalarında ve HES vakalarında kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirme yapılmalı, ekokardiyografik inceleme yapılmalı ve serum troponin düzeyleri ölçülmelidir. Bunlardan birinde anormallik tespit edilirse kardiyoloji uzmanı ile beraber takip edilmeli ve tedavi

başlangıcında imatinible birlikte 1-2 hafta boyunca 1-2 mg/kg dozunda sistemik steroid kullanılması düşünülmelidir.

Tümör lizis sendromu:

İmatinib ile tedavi edilen hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) vakaları bildirilmiştir. TLS meydana gelme olasılığı nedeniyle, İMAGLİV başlatılmadan önce klinik açıdan anlamlı dehidrasyonun düzeltilmesi ve yüksek ürik asit düzeylerinin tedavisi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit B reaktivasyonu:

Hepatit B virüsü (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sonrası, Hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı vakalar, karaciğer nakli veya ölüme sebep olan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanır.

İMAGLİV tedavisine başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Pozitif HBV serolojisine sahip (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test sonucu veren hastalarda, tedavi başlatılmadan önce karaciğer hastalığı ve HBV tedavisi konusunda uzman hekimlere danışılmalıdır. İMAGLİV ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri için yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Laboratuvar testleri:

İMAGLİV ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında imatinib tedavisine, nötropeni ya da trombositopeni eşlik etmiştir. Bununla birlikte, bu sitopenilerin ortaya çıkışı, hastalığın tedavi edildiği evreye bağlıdır ve kronik fazda KML bulunan hastalarla karşılaştırıldığında, hızlanmış fazda KML ya da blast krizinde bulunan hastalarda daha sık olmaktadır. Bu durumda, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi İMAGLİV tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir.

İMAGLİV alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozuk hastalarda, imatinib plazma maruziyetinin, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek görünmektedir; bunun olası nedeni imatinibi bağlanan bir protein olan alfa-asit glikoproteininin (AGP) plazma düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olmasıdır. Böbrek bozukluğu olan hastalarda en düşük başlangıç dozu verilmelidir. Şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar dikkatle tedavi edilmelidir. Doz, tolere edilmiyorsa azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Uzun süreli imatinib tedavi, böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı azalma ile ilişkili olabilir. Bu nedenle imatinib tedavisine başlanmadan önce böbrek fonksiyonu değerlendirilmeli ve tedavi sırasında yakından izlenmeli, böbrek fonksiyon bozukluğu açısından risk faktörleri gösteren hastalara özellikle dikkat edilmelidir. Böbrek fonksiyon

bozukluğu gözlenirse, standart tedavi kılavuzları uyarınca uygun kontrol ve tedavi reçete edilmelidir.

Çocuklar ve ergenler:

İmatinib kullanan çocuklar ve ergenlik öncesi dönemdeki kişilerde büyüme geriliği bildirilmiştir. Uzun süreli imatinib tedavisinin çocukların gelişimi üzerinde uzun dönem etkileri bilinmemektedir. Bu nedenle imatinib tedavisi gören çocukların yakından takip edilmesi önerilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını değiştiren ilaçlar

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını artırabilen ilaçlar:

Sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4 aktivitesini inhibe eden maddeler (örn. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakonavir, telaprevir, nelfinavir ve boseprevir gibi proteaz inhibitörleri; ketokonazol, itrakonazol, posakonazol ve varikonazol gibi azol antifungal ajanlar; eritromisin, klaritromisin ve telitromisin gibi belirli makrolidler) metabolizmayı azaltabilir ve imatinib konsantrasyonlarını arttırabilirler. Sağlıklı deneklere tek doz ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, imatinibe maruz kalma durumunda anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır (imatinibin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla % 26 ve % 40 artmıştır). İMAGLİV, CYP3A4 izoziminin inhibitörleri ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

CYP3A4 aktivitesini indükleyen maddeler (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fosfenitoin, pirimidon ya da St. John's Worth olarak da bilinen *hypericum perforatum*) ile eşzamanlı uygulama İMAGLİV'e maruz kalmayı azaltabilir. Sağlıklı 14 gönüllünün 8 gün boyunca günde 600 mg rifampisin kullanmasından sonra verilen, 400 miligramlık tek doz imatinib, oral doz klerensini 3.8 kat artırmıştır (%90 güven aralığı 3.5-4.5). Bu artış, ortalama pik plazma kontrolü (C_{maks}), plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi ($EAA_{(0-24 \text{ saat})}$ ve $EAA_{(0-\infty)}$) değerlerinin, daha önce rifampin kullanılmamasına kıyasla sırasıyla %54, %68 ve %74 azalması demektir. Karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fosfenitoin, fenobarbital ve primidon gibi enzim indükleyici anti-epileptik ilaçlar (AEİ) kullanırken imatinib ile tedavi edilen malign gliyomlu hastalarda da benzer sonuçlar gözlenmiştir. İmatinib için plazma EAA değeri, AEİ'ler kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında %73 oranında azalmıştır. Yayımlanmış iki çalışmada, imatinib ve St. John's Worth içeren bir ürünün birlikte uygulanması imatinib EAA değerinde %30-32'lik bir azalmaya yol açmıştır.

Rifampin veya CYP3A4 indüksiyonu yapan diğer ilaçların kullanılmasına ihtiyaç olduğunda, enzim indüksiyon potansiyeli daha az olan, başka ilaçların kullanılması düşünülmelidir.

İmatinib ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar:

İmatinib, simvastatinin (CYP3A4 substratı) ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2- ve 3.5 kat arttırmaktadır ve bu durum CYP3A4'ün imatinib tarafından inhibe edildiğini

göstermektedir. Bu nedenle İMAGLİV, dar bir terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratlarıyla (örn. siklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, dosetaksel, kinidin) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. İMAGLİV, CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçların da plazma konsantrasyonunu arttırabilir (örn. triazolo-benzodiazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, örn. statinler, vs.).

İmatinib kullanımı ile birlikte bilinen artmış kanama riski nedeniyle (örn. hemoraji), anti-koagülasyon gerektiren hastalar varfarin gibi kumarin türevleri yerine düşük molekül ağırlıklı ya da standart heparin ile tedavi edilmelidir.

In vitro ortamda imatinib, CYP3A4 aktivitesini etkileyen konsantrasyonların benzeri konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2D6 aktivitesini de inhibe etmektedir. Günde iki kez 400 mg dozda uygulanan imatinibin CYP2D6-aracılı metoprolol metabolizması üzerinde zayıf bir inhibitör etkisi vardır; metoprolol C_{maks} ve EAA değerleri yaklaşık %23 kadar artar (%90 GA [1.16 – 1.30]). İmatinib, CYP2D6 substratları ile bir arada uygulandığında doz ayarlamalarının gerekli olmadığı görülmektedir ancak metoprolol gibi dar terapötik pencereye sahip CYP2D6 substratları ile dikkatli olunması tavsiye edilir. Metoprolol ile tedavi edilen hastalarda klinik izlem göz önünde bulundurulmalıdır.

İmatinib *in vitro* ortamda parasetamol O- glukuronidasyon 58.5 mikromol/l Ki değeri ile inhibe eder. Bu inhibisyon *in vivo* koşullarda, 400 mg imatinib ve 1000 mg parasetamol uygulamasının ardından görülmemiştir. Daha yüksek imatinib ve parasetamol dozları çalışılmamıştır. Bu nedenle yüksek dozda İMAGLİV ve parasetamol eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin kullanan tiroidektomi hastalarında İMAGLİV eşzamanlı kullanıldığında levotiroksine plazma maruziyeti azalabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle dikkat önerilir. Bununla birlikte gözlenen etkileşimin mekanizması halen bilinmemektedir.

Tüm Ph+ ALL hastalarında kemoterapiyle eşzamanlı olarak imatinib uygulanmasıyla ilgili klinik deneyim vardır (bkz Bölüm 5.1), ancak imatinib ve kemoterapi rejimleri arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri iyi tanımlanmamıştır. İmatinibin advers etkileri, örn. hepatotoksisite, miyelosupresyon ya da diğerleri artış gösterebilir ve L-asparaginaz ile eşzamanlı kullanımın hepatotoksisite artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, İMAGLİV'in kombinasyonda kullanımı özel dikkat gerektirmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon uygulamaları önerilmelidir. Yüksek düzeyde etkili kontrasepsiyon, düzenli ve doğru bir

şekilde kullanıldığında başarısızlık oranı düşük olan (yani, yıl başına %1'den düşük) bir doğum kontrol yöntemidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İmatinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik çalışmalar mevcut değildir. İmatinib alan kadınlarda spontan düşükler ve bebekte konjenital anomalilerle ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. İMAGLİV, beklenen fayda potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılması durumunda, hastaya fötüs üzerindeki potansiyel riskleri hakkında bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Hem imatinib, hem de aktif metaboliti anne sütüne geçebilir. Süt/plazma oranı imatinib için 0.5, metaboliti için ise 0.9 olarak saptanmıştır; bu da metabolitin süte daha büyük oranda geçtiğini düşündürmektedir. İmatinib ve metabolitinin toplam konsantrasyonu ve bebeklerin maksimum günlük süt alımı düşünüldüğünde, toplam maruziyetin düşük olması beklenir (bir terapötik dozun ~%10'u). Bununla birlikte, bebeğin imatinibe düşük dozlarda maruz kalmasının etkileri bilinmediğinden, İMAGLİV kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmatinib alan erkek hastalarda ilacın erkek fertilitesi ve spermatogenezi üzerindeki etkileri ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. İMAGLİV tedavisi gören ve fertilitte konusunda endişe duyan erkek hastalar hekimlerine danışmalıdır. Üreme yeteneği/fertilite konusunda yapılan klinik öncesi çalışmalar için ilgili bölüme bakınız (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makina kullanmaya etkisi

İmatinib alan hastalarda motorlu araç kazaları bildirilmiştir. Bu raporların büyük kısmında sebebin imatinib olduğundan şüphelenilmemiş olsa da, hastalara imatinib ile tedavi sırasında baş dönmesi, somnolans ya da bulanık görme gibi istenmeyen etkiler yaşayabilecekleri bildirilmelidir. Bu nedenle, araba ya da araç kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İleri aşamalarda maligniteleri olan hastalarda, altta yatan hastalık, progresyon ve sayısız tıbbi ürünün eşzamanlı uygulanması ile bağlantılı çeşitli semptomlar nedeniyle advers reaksiyonların nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesini zorlaştıran sayısız karmaşıklaştırıcı tıbbi durum mevcut olabilir.

KML klinik çalışmalarında ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle ilacın kesilmesi durumu, yeni tanı konan hastaların %2.4'ünde, interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra geç kronik fazdaki hastaların %4'ünde, interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra hızlanmış fazdaki hastaların %4'ünde ve interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra blast krizindeki hastaların %5'inde gözlenmiştir.

En sık bildirilen (>%10) ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar hafif bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı, yorgunluk, kas ağrısı, kas krampları ve döküntü olmuştur. Yüzeysel ödemler tüm çalışmalarda yaygın bir bulgu olmuş ve temelde periorbital ya da alt uzuv ödemleri şeklinde tarif edilmiştir. Bununla birlikte, bu ödemler nadiren şiddetli olmuş ve diüretiklerle, diğer destekleyici önlemlerle veya imatinib dozu azaltılarak kontrol edilebilmiştir.

İmatinib Ph+ ALL hastalarında yüksek doz kemoterapi ile kombine edildiğine transaminaz yükselmesi ve hiperbilirubinemi formunda geçici karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Sınırlı güvenilirlik veritabanı göz önünde bulundurulduğunda, çocuklarda şu ana kadar bildirilen advers olaylar, erişkin Ph+ ALL hastalarında bilinen güvenilirlik profili ile uyumludur. Ph+ ALL hastası çocuklardaki güvenilirlik veritabanı çok sınırlı olmakla birlikte herhangi bir yeni güvenilirlik endişesi tanımlanmamıştır.

Plevral efüzyon, assit, pulmoner ödem ve yüzeysel ödemin eşlik ettiği ya da etmediği hızlı kilo artışı gibi çeşitli advers reaksiyonlar kolektif olarak “sıvı tutulumu” şeklinde tarif edilebilir. Bu reaksiyonlar genellikle imatinib tedavi geçici olarak durdurularak ve diüretiklerle ya da diğer uygun destekleyici bakım önlemleriyle kontrol edilebilmektedir.

Diğer yandan, bu reaksiyonların bazıları şiddetli ya da yaşamı tehdit edici olabilmektedir ve blast krizi olan çeşitli hastalar plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğinden oluşan kompleks bir klinik öykü ile yaşamlarını kaybetmiştir. Pediatrik klinik çalışmalarda özel bir güvenilirlik bulgusu söz konusu olmamıştır.

Olayların şiddetine bağlı olarak doz ayarlaması gerekli olabilir. Çok az sayıda vakada advers reaksiyonlara bağlı olarak ilacın bırakılması gerekecektir.

Advers reaksiyonlar en sık görülen en önce olmak üzere ve şu sınıflandırma uygulanarak sıklıklarına göre sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Aşağıda bildirilen advers reaksiyonlar ve sıklıkları, KML için yürütülen çalışmalara dayanmaktadır.

KML çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Herpes zoster, herpes simplex, nazofarenjit, pnömoni, sinüzit, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, influenza, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenteritis, sepsis.

Seyrek: Fungal enfeksiyon

Bilinmiyor: Hepatit B reaktivasyonu*

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar

Seyrek: Tümör lizis sendromu

Bilinmiyor: Tümör kanaması/tümör nekrozu*

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Nötropeni, trombositopeni, anemi
Yaygın:	Pansitopeni, febril nötropeni
Yaygın olmayan:	Trombositemi, lenfopeni, kemik iliği depresyonu, eozinofili, lenfadenopati
Seyrek:	Hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor:	Anafilaktik şok*
-------------	------------------

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın:	Anoreksi
Yaygın olmayan:	Hipokalemi, iştah artışı, hipofosfatemi, iştah azalması, dehidrasyon, gut, hiperürikemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi
Seyrek:	Hiperkalemi, hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Depresyon, libido azalması, anksiyete
Seyrek:	Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Göz kararması, parestezi, tat duyusu bozuklukları, hipoestezi
Yaygın olmayan:	Migren, somnolans, senkop, periferik nöropati, bellek bozukluğu, siyatik, huzursuz ayak sendromu, tremor, beyin kanaması
Seyrek:	Kafa-içi basıncının artması, konvülziyon, optik nörit
Bilinmiyor:	Serebral ödem*

Göz hastalıkları

Yaygın:	Göz kapağı ödemi, lakrimasyon artışı, konjunktiva kanaması, konjunktivit, göz kuruması, bulanık görme
Yaygın olmayan:	Göz tahrişi, göz ağrısı, orbita ödemi, sklera kanaması, retina kanaması, blefarit, maküla ödemi
Seyrek:	Katarakt, glokom, papilödem
Bilinmiyor:	Vitröz kanama*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:	Vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı
-----------------	--

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan:	Palpitasyonlar, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem
Seyrek:	Aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arest, miyokart enfarktüsü, angina pektoris, perikardiyal efüzyon

Bilinmiyor: Perikardit*, kalp tamponadı*

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Al basması, kanama

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hematoma, subdural hematoma, periferik soğukluk, hipotansiyon, Raynaud fenomeni

Bilinmiyor: Tromboz/emboli*

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne, burun kanaması, öksürük

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon, faringolaringeal ağrı, farenjit

Seyrek: Plevra ağrısı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama

Bilinmiyor: Akut respiratuvar yetmezlik^{1*}, interstisyel akciğer hastalığı*

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, karın ağrısı

Yaygın: Aşırı miktarda barsak gazları, karında gerilme, gastro-özofageal reflü, kabızlık, ağız kuruması, gastrit

Yaygın olmayan: Stomatit, ağız ülserasyonu, gastrointestinal kanama, geğirme, melena, özofajit, asit, gastrik ülser, kan kusma, dudak iltihabı, disfaji, pankreatit

Seyrek: Kolit, ileus, enflamatuvar barsak hastalığı

Bilinmiyor: İleus/intestinal obstrüksiyon*, gastrointestinal perforasyon*, divertikülit*, gastrik antral vasküler ektazi (GAVE)*

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi, hepatit, sarılık

Seyrek: Karaciğer yetmezliği², hepatik nekroz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Periorbital ödem, dermatit/egzama/deri döküntüsü.

Yaygın: Kaşıntı, yüz ödemi, deride kuruma, eritem, alopesi, gece terlemeleri, ışığa duyarlılık reaksiyonu

Yaygın olmayan: Püstüler döküntü, kontüzyon, terlemede artış, ürtiker, ekimoz, çürük eğiliminde artış, hipotrikoz, deride hipopigmentasyon, eksfoliyatif dermatit, tırnak kırılması, folikülit, peteşiler, psoriasis, purpura, deride hiperpigmentasyon, büllöz erupsiyonlar

Seyrek: Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's hastalığı), tırnakta renk kaybı, anjiyonörotik ödem, veziküler döküntü, eritem multiform, lökositoklastik vaskülit, Stevens-Johnson sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP).

Bilinmiyor: Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (el-ayak sendromu)*, likenoid keratoz*, liken planuz*, toksik epidermal nekroliz*, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç döküntüsü (DRESS sendromu)*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas spazmları ve krampları, miyalji³, artralji, kemik ağrısı da dahil olmak üzere kas-iskelet ağrıları.
Yaygın: Eklemlerde şişme.
Yaygın olmayan: Kaslarda ve eklemlerde sertlik
Seyrek: Kas zayıflığı, artrit, rabdomiyoliz/miyopati
Bilinmiyor: Avasküler nekroz/kalça osteonekrozu*, çocuklarda büyüme geriliği*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, hematüri, akut böbrek yetmezliği, idrar sıklığında artış.
Bilinmiyor: Kronik böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Jinekomasti, erektil disfonksiyon, menoraji, düzensiz menstrüasyon, cinsel disfonksiyon, meme başında ağrı, memelerde büyüme, skrotum ödemi
Çok seyrek: Hemorajik korpus luteum, hemorajik over kisti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Sıvı retansiyonu ve ödem, yorgunluk
Yaygın: Güçsüzlük, pireksi, anazarka, titreme nöbetleri, kaslarda sertlikler
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, keyifsizlik

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Vücut ağırlığı artışı
Yaygın: Vücut ağırlığı azalması
Yaygın olmayan: Kanda kreatinin düzeyinin yükselmesi, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinin yükselmesi, kandaki laktat dehidrojenaz düzeyinin yükselmesi, kanda alkalın fosfataz düzeyinin yükselmesi
Seyrek: Kanda amilaz düzeyinin yükselmesi

* İmatinib ile yapılan ilave klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden bu reaksiyon türleri bildirilmiştir. Bunlar arasında, genişletilmiş erişim programlarından ve daha küçük veya devam etmekte olan klinik çalışmalardan bildirilen ciddi istenmeyen olayların yanı sıra kendiliğinden bildirilen vaka raporları da yer almaktadır. Bu reaksiyonların büyüklüğü bilinmeyen bir popülasyondan bildirilmesi nedeniyle, sıklıklarının güvenilir bir biçimde belirlenmesi veya imatinibe maruz kalma ile nedensel bir ilişkinin kesinleştirilmesi her zaman mümkün olmamaktadır.

- ¹ İleri evrede hastalığı, ağır enfeksiyonları, şiddetli nötropenisi ve diğer ciddi eşlik eden rahatsızlıkları olan hastalarda fatal vakalar bildirilmiştir.
- ² Bazı ölümcül hepatik yetmezlik ve hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir.
- ³ Pazarlama sonrasında, imatinib ile tedavi sırasında veya bırakılmasından sonra müskuloskeletal ağrı gözlenmiştir.

Laboratuvar testi anormallikleri

Hematoloji

KML'de başta nötropeni ve trombositopeni olmak üzere sitopeniler tüm çalışmaların devamlı bir bulgusu olmuş, ≥ 750 mg gibi daha yüksek dozlarda daha sık oldukları düşünülmüştür (faz I çalışma). Bununla birlikte, sitopenilerin ortaya çıkışı, aynı zamanda açıkça hastalığın evresine de bağlı olmuştur. Sitopeniler, yeni tanı konulan KML vakalarında, diğer vakalara kıyasla daha seyrekdir. Evre 3 veya 4 nötropenilerin ($ANC < 1.0 \times 10^9/L$) ve trombositopenilerin (trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$) blast krizindeki ve hızlanmış fazdaki sıklığı, yeni tanı konulan kronik faz KML vakalarındakinin 4-6 katıdır. Yeni tanı kronik faz KML vakalarında % 16.7 nötropeni ve % 8.9 trombositopeni görülürken, bu oranlar hızlanmış ve blastik fazda sırasıyla, % 59-64 ve % 44-63 olarak bildirilmiştir. Yeni tanı konulmuş olan kronik faz KML vakalarında evre 4 nötropeni ($ANC < 0.5 \times 10^9/L$) ve trombositopeni (trombosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$), sırasıyla yalnızca %3.6 ve $< \%1$ oranında görülmüştür. Nötropenik ve trombositopenik periyotların ortalama süresi genellikle sırasıyla 2 ve 3. haftalar arasında ve 3 ve 4. haftalar arasında yer almıştır. Bu olaylar, genellikle İMAGLİV ile tedavinin dozu azaltılarak ya da tedavi kesilerek kontrol edilebilir, ancak bazı nadir vakalarda kalıcı olarak tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Pediatrik KML hastalarında en sık gözlenen toksisiteler; nötropeni, trombositopeni ve anemi dahil olmak üzere 3 ya da 4. derece sitopeniler olmuştur. Bunlar genellikle ilk birkaç ay içerisinde gerçekleşmektedir.

Biyokimya

KML hastalarında transaminazlarda ($< \% 5$) ya da bilirubinde ($< \%1$) ciddi artışlar nadir olmuştur ve genellikle doz azaltılarak ya da kesilerek (bu epizodların ortalama süresi yaklaşık 1 hafta olmuştur) kontrol altına alınmıştır. KML hastaların % 1'inden azında karaciğer laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedavi sürekli olarak kesilmiştir.

Nadir sitolitik ve kolestatik hepatit ve karaciğer yetmezliği olguları söz konusu olmuştur; yüksek doz parasetamol kullanan bir hasta dahil olmak üzere bunların bazıları ölümlü sonuçlanmıştır.

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKI'lerle ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda, karaciğer nakliyle veya ölümlü sonuçlanan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

Terapötik dozlardan daha yüksek dozlarla deneyim sınırlıdır. İmatinib doz aşımı ile ilgili bireysel vakalar spontan olarak ve literatürde bildirilmiştir. Genellikle, bu vakalarda bildirilen sonuçlar düzelme ya da iyileşme şeklinde olmuştur. Doz aşımı halinde, hasta gözlem altında tutulmalı ve uygun semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

Farklı doz aralıklarında bildirilen olaylar aşağıda verilmiştir:

Erişkinlerde doz aşımı:

1200 ila 1600 mg (1 ila 10 gün arasında değişen sürelerle): Bulantı, kusma, diyare, döküntü, eritem, ödem, şişme, yorgunluk, kas spazmları, trombositopeni, pansitopeni, karın ağrısı, baş ağrısı, iştahta azalma.

1800 ila 3200 mg (6 gün boyunca günde 3200 mg'a kadar dozlar): Güçsüzlük, miyalji, CPK düzeyinde yükselme, bilirubin düzeyinde yükselme, gastrointestinal ağrı.

6400 mg (tek doz): Literatürde yer alan bir vakada, bulantı, kusma, karın ağrısı, pireksi, yüzde şişme, nötrofil sayısında azalma, transaminaz düzeylerinde yükselme görülen bir hasta bildirilmiştir.

8 ila 10 g (tek doz): Kusma ve gastrointestinal ağrı bildirilmiştir.

Pediyatrik doz aşımı:

400 mg'lık tek doza maruz kalan 3 yaşındaki bir erkek çocukta kusma, diyare ve anoreksi; 980 mg'lık tek doza maruz kalan 3 yaşındaki diğer bir erkek çocukta ise lökosit sayısında azalma ve diyare görülmüştür.

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein-tirozin kinaz inhibitörü

ATC kodu: LO1XE01

Etki mekanizması:

İmatinib küçük bir molekül yapısına sahip bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür; Bcr-Abl tirozin kinaz (TK) aktivitesini ve birçok reseptör TK'yı kuvvetli bir şekilde inhibe etmektedir: KIT, c-KIT proto-onkogen tarafından kodlanan kök hücre faktörü (Stem cell factor - SCF) reseptörü, diskoidin domen reseptörler (DDR1 ve DDR2), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R), trombosit kökenli büyüme faktörü (Platelet derived growth factor – PDGF) reseptörleri alfa ve beta (PDGFR-alfa ve PDGFR-beta). İmatinib aynı zamanda bu reseptör kinazların aktivasyonunun aracılık ettiği hücrel olayları da inhibe edebilmektedir.

İmatinib, *in vitro*, hüresel ve *in vivo* düzeylerde kırılma noktalarının yoğunlaştığı bölge-Abelson (Bcr-Abl) tirozin kinazı güçlü bir şekilde inhibe eden bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Bileşik, Bcr-Abl pozitif hücre dizilerinde, Philadelphia kromozom pozitif KML hastalarının ve ALL hastalarının yeni lösemi hücrelerinde selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve apoptozisi uyarmaktadır. *Ex vivo* periferik kan ve kemik iliği örneklerinin kullanıldığı koloni transformasyon tahlillerinde, imatinib KML hastalarındaki Bcr-Abl pozitif kolonilerde selektif inhibisyon göstermektedir.

Bileşik, *in vivo* olarak, Bcr-Abl pozitif tümör hücreleri kullanılan hayvan modellerinde tek ajan olarak anti-tümör aktivite gösterir.

İmatinib, aynı zamanda trombosit türevi büyüme faktörü (Platelet derived growth factor - PDGF) ve kök hücre faktörü (Stem cell factor - SCF), c-KIT için reseptör tirozin kinazların bir inhibitörüdür ve PDGF- ve SCF- tarafından yönlendirilen hüresel olayları inhibe eder. MDS/MPD, DFSP ve HES patogeneğinde; PDGF reseptör veya Abl protein kinazların, farklı ortak proteinlerin birleşimi sonucu sürekli olarak aktif duruma geçmesinin veya sürekli PDGF üretiminin rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, c-KIT ya da PDGFR'nin konstitütif aktivasyonu SM'nin patojenezinde rol oynayan muhtemel nedendir. İmatinib, düzensizleşen PDGFR veya ABL kinaz aktivitesinin neden olduğu sinyalizasyonu ve hücre proliferasyonunu inhibe eder.

Kronik Miyeloid Lösemide Klinik Çalışmalar

İmatinibin etkinliği, bir bütün olarak elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarını ve hastalıksız sağkalım süresini temel alır. Yeni tanı almış KML harici, hastalık ilişkili semptomların iyileşmesi veya sağkalım süresinin artması gibi klinik faydaların olduğunu gösteren kontrollü çalışma yoktur.

Bütün klinik çalışmalarda hastaların %38-40'ının en az 60, %10-12'sinin en az 70 yaşında olduğu bildirilmiştir.

Kronik faz, yeni tanı konulmuş: Bu faz III çalışmasında, imatinib monoterapisi, interferon-alfa (IFN) + sitarabin (ARA-C) kombinasyonu ile karşılaştırılmıştır. Kullanılan tedaviye yanıt vermeyen hastaların, kullandıkları tedaviyi bırakarak diğer tedaviyi kullanmalarına izin verilmiştir. İmatinib grubundaki hastalarda günde 400 miligramlık doz kullanılmıştır. IFN grubundaki hastalar, hedef alınan günlük subkütan IFN dozu 5 MIU/m² + her ayın 10 günü, günde 20 mg/m² Ara-C kombinasyonu kullanmıştır.

16 ülkedeki 177 çalışma merkezinden toplam 1106 (her grupta 553) hasta, randomize edilmiştir. Yaşları 18-70 arasında değişmek üzere ortalama 51 olan hastaların %21.9'unun, 60 yaşında ya da daha ileri yaşta olduğu görülmüştür. Verilerin bu analizde kullanılmak üzere derlendiği sıradaki (son hastanın kaydedilmesinden 7 yıl sonra) ortalama ilk seçenек tedavi süresi imatinib grubunda 82, IFN (kombinasyon) grubunda 8 aydır. İmatinib ile ortalama ikinci seçenек tedavi süresi 64 aydır. İmatinib grubuna ayrılmış olan hastaların % 60'ı, başlangıçta kullandıkları ilaca (imatinib) devam etmektedir. Bu hastalarda ortalama imatinib dozu 403±57

mg'dır. Genel olarak, birinci seçenek olarak imatinib alan hastalarda dağıtılan ortalama günlük doz 406±76 mg'dır. IFN + ARA-C grubundaki hastaların yalnızca %2'si başlangıçta kullandıkları tedaviye devam etmektedir. IFN + ARA-C grubunda başlangıçtaki tedaviye devam etmeyen hastalarda bunun en sık rastlanan nedeni (%14), hastaların verdikleri onayı geri çekmesi; imatinib grubuna geçenlerde ise buna en sık (hastaların %26'sında) yol açan neden, şiddetli intolerans ve hastalığın ilerlemesidir (%14). Primer bitiş noktası, hastaliksız sağkalım süresidir. Sekonder sonlanım noktalarının yanıt verileri de Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2 Yeni tanı konulan KML çalışmasındaki yanıt oranları (84 aylık veri)

(En iyi yanıt oranları)	İmatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematolojik yanıt		
THY oranı <i>n</i> (%)	534 (96.6)*	313 (56.6)*
[%95 güven aralığı]	94.7, 97.9	52.4, 60.8
Sitogenetik yanıt		
Majör yanıt <i>n</i> (%)	490 (88.6)*	129 (23.3)*
[%95 güven aralığı]	[85.7, 91.1]	[19.9, 27.1]
Tam CyR <i>n</i> (%)	456 (82.5)*	64 (11.6)*
Kısmi CyR <i>n</i> (%)	34 (6.1)	65 (11.8)
Moleküler Yanıt**		
12 aydaki major yanıt (%)	50.2	9.6
24 aydaki major yanıt (%)	70.2	25
84 aydaki major yanıt (%)	87.9	75

* $p < 0.001$, Fischer' s exact test

** Moleküler yanıt oranları erişilebilir verilere bağlıdır.

Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar ≥ 4 hafta sonra doğrulanmalıdır):

Kandaki lökosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $< 450 \times 10^9/L$, miyelosit+metamiyelosit $< 5\%$; kanda blast hücresi veya promiyelosit yok, bazofiller $< 20\%$, kemik iliği dışında hastalık yok

Sitogenetik yanıt kriterleri: tam (%0 Ph+ metafazlar), kısmi (%1-35), minor (%36-65) veya minimal (%66-95) Majör yanıt (%0-35), hem kısmi hem tam yanıtları içerir [1]

Majör moleküler yanıt kriterleri: Gerçek-zaman kantitatif revers kriptaz polimeraz zincir reaksiyonuyla ölçülen Bcr-Abl transkriptlerinin periferik kanda, başlangıç düzeyine göre en az 3 log azalması

7 yıllık takipte, imatinib grubunda 93 (%16.8) olay olmuştur: 37 (%6.7) hızlanmış faz/blastik kriz (AF/BK) ilerleme, 31 (%5.6) majör sitogenetik yanıt (MSY) kaybı, 15 (%2.7) tam hematolojik yanıt (THY) kaybı ya da white blood cell (beyaz kan hücresi) (WBC) artışı ve 10 (%1.8) KML ile ilişkisiz ölüm. Buna karşılık IFN+Ara-C grubunda 165 (%29.8) olay olmuş ve bunların 130'u birinci seçenek IFN+Ara-C tedavisi sırasında meydana gelmiştir.

84 ayda tahmin edilen progresyonsuz sağkalım imatinib grubunda %95 güven aralığı ile %81.2 (78, 85) ve kontrol grubunda %60.6 (56.5) olmuştur ($p < 0.001$).

84 ayda hızlanmış faza ya da blast krizine ilerleme olmayan hastaların tahmin edilen oranı, IFN grubu ile karşılaştırıldığında imatinib grubunda anlamlı düzeyde yüksek olmuştur (%85.1 (82,89) karşısında %92.5 (90,95), $p < 0.001$). Yıllık progresyon hızı tedavide geçirilen süre ile birlikte azalmaktadır.

İmatinib ve IFN+Ara-C gruplarında, sırasıyla, toplam 71 (%12.8) ve 85 (%15.4) hasta ölmüştür. 84 ayda randomize imatinib ve IFN+Ara-C gruplarında tahmin edilen genel sağkalım, sırasıyla %86.4 (83, 90) ve %83.3 (80, 87) düzeyindedir ($p=0.073$, log-rank testi). Buna ek olarak, 84 aylık verilere göre imatinib hastalarında yalnızca 31 (%5.6) ölüm (BMT öncesi) KML ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık IFN+Ara-C hastalarında 40 (%7.2) ölüm KML ile ilişkilendirilmiştir. Yalnızca KML ile ilişkili bu ölümler dikkate alınır ve BMT sonrası ya da diğer nedenlerle meydana gelen bütün ölümler sansürlenirse, tahmin edilen 84 aylık sağkalım oranları %93.6 ve %91.1 olmaktadır ($p=0.1$, log-rank testi).

İmatinib tedavisinin kronik fazdaki, yeni tanı konulmuş KML'deki sağkalım etkisi, aynı rejimde IFN+Ara-C ($n=325$) kullanılan başka bir Faz III çalışmadan elde edilen birincil verilerle birlikte yukarıda belirtilen imatinib verilerinin retrospektif analizinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu yayında, genel sağkalım bakımından imatinibin IFN+Ara-C karşısındaki üstünlüğü kanıtlanmıştır ($p<0.001$); 42 ay içinde 47 (%8.5) imatinib hastası ve 63 (%19.4) IFN+Ara-C hastası ölmüştür.

Sitogenetik yanıtın derecesi imatinib tedavisi uygulanan hastalarda uzun vadeli sonuçlar üzerinde açık bir etkiye sahiptir. 12 ayda TSY (KSY) olan hastalardan 84 ayda AF/BK'ye ilerlemeden kalacağı tahmin edilenlerin oranı %96 (%93) düzeyindedir, 12 ayda MSY olmayan hastaların yalnızca %81'i 84 ayda ileri KML'ye ilerlemeden kalacaktır (genel olarak $p<0.001$, TSY ve KSY arasında $p=0.25$). 18 aylık dönüm noktası esas alındığında, tahminler sırasıyla %99, %90 ve %83 olmakta, ayrıca TSY ve KSY arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p<0.001$) meydana gelmektedir.

Moleküler izlem önemli ek prognostik bilgiler sağlamıştır. TSY olan ve 12 ay sonra BCR-ABL transkriptlerinde en az 3 log azalma olan hastalar için, 60 ayda hastalığın ilerlemeden kalma olasılığı, 12 ayda TSY olmayan hastalarda gözlemlenenden anlamlı düzeyde daha büyüktür (%70, $p<0.001$). Yalnızca AF/BK'ye ilerleme dikkate alındığında, tahmin edilen olaysızlık oranları, sırasıyla %100, %95 ve %88 olur (genel olarak $p<0.001$, MMY olan ya da olmayan TSY arasında $p=0.007$). 18 aylık dönüm noktası kullanıldığında, 60 ayda tahmin edilen AP/BC'sizlik oranları TSY ve MMY olan hastalar için %100, TSY olan ama MMY olmayan hastalar için %98 ve TSY olmayan hastalar için yalnızca %87 olmuştur (genel olarak $p<0.001$, MMY olan ya da olmayan TSY arasında $p=0.105$).

Bu çalışmada kullanılan dozların günde 400 miligramdan 600 miligrama, daha sonra da 600 miligramdan 800 miligrama yükseltilmesine izin verilmiştir. Dozun günde 800 miligrama artırıldığı 40 hastadaki bazı advers reaksiyonların yüzdesinin, doz artırımından öncesine

kıyasla yükseldiği görülmüştür (n=551). Gastrointestinal kanamalar, konjunktivit ve plazmadaki transaminaz ya da bilirübin düzeylerinin yükselmesi; doz artırıldığında daha sık görülen advers reaksiyonlardandır. Diğer advers reaksiyonlar ise doz artırıldıktan sonra, önceye kıyasla daha seyrek veya aynı sıklıkta görülmüştür.

Kronik faz, interferon tedavisinin başarısız kaldığı hastalar: 532 hasta, 400 miligramlık başlangıç dozuyla tedavi edilmiştir. Bu hastalar; hematolojik başarısızlık (%29), sitogenetik başarısızlık (%35) veya interferon intoleransı (%36) olmak üzere başlıca 3 gruba ayrılmıştır. Hastalar daha önce medyan 14 ay boyunca $\geq 25 \times 10^6$ IU/hafta dozlarda IFN tedavisi görmüştür ve hepsi de geç kronik fazdadır; tanıdan itibaren geçen medyan süre 32 aydır. Çalışmanın birincil etkililik değişkeni majör sitogenetik yanıt oranıdır (tam + kısmi yanıt, kemik iliğinde %0-35 Ph+ metafaz).

Bu çalışmada hastaların % 65'i bir majör sitogenetik yanıt ulaşmıştır; hastaların %53'ünde (doğrulanmış %43) yanıt tamdır (Tablo 3). Hastaların %95'inde tam hematolojik yanıt ulaşılmıştır.

Bu çalışmada hastaların % 65'inde (% 53'ü tam olmak üzere) majör sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Hastaların %95'i bu tedaviye tam hematolojik yanıt vermiştir.

Hızlanmış faz: Bu fazdaki 235 KML vakasının ilk 77'sinde tedaviye günde 400 mg ile başlanmıştır; daha sonra çalışma protokolü, daha yüksek imatinib dozlarının kullanılmasına olanak tanıyacak şekilde tadil edilmiştir ve geriye kalan 158 hasta, başlangıçta 600 mg imatinib kullanmıştır.

Tam hematolojik yanıt, hiçbir lösemi kanıtının mevcut olmaması (kemik iliğindeki ve kandaki blast hücrelerinin kaybolması, ancak periferik kan tablosunda, tam yanıt için gereken düzelmelerin gerçekleşmemesi) veya kronik faz kronik miyeloid lösemiye dönüş olarak tanımlanan tam hematolojik yanıt elde edilme oranı, bu çalışmanın etkililik konusundaki değerlendirilen primer parametresi olmuştur. Doğrulanmış hematolojik yanıt, hastaların % 71.5'inde elde edilmiştir. Bu hastalardan % 27.7'sinde ayrıca majör sitogenetik yanıt (% 20.4'ünde tam sitogenetik yanıt) alınmış olması önemlidir. 600 mg imatinib kullanan hastalarda bugünkü saptamalara göre tahmini ortanca hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları, sırasıyla 22.9 ay ve 42.5 ay olarak hesaplanmıştır.

Miyeloid blast krizi: Bu çalışma, blast krizi gelişmiş olan 260 hasta üzerinde yapılmıştır. Bu hastaların 95'i (%37'si), hızlanmış faz veya yine blast krizi nedeniyle daha önce de kemoterapi görmüştür ("önceden tedavi edilmiş olan hastalar"), 165 (%63) hastada ise daha önce kemoterapi uygulanmamıştır ("önceden tedavi edilmemiş olan hastalar"). Başlangıç dozu, ilk 37 hastada 400 miligramdı; daha sonra yapılan protokol tadilatı, daha yüksek dozların kullanılmasına olanak verdiğinden, diğer 223 hasta, başlangıçta 600 mg imatinib kullanmıştır.

Primer etkililik parametresi, hızlanmış faz çalışmasında olduğu gibi yine tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtının mevcut olmaması veya kronik faza dönüş olarak tanımlanan, hematolojik yanıt oranı olmuştur. Hastaların %31'inde hematolojik yanıt elde edilmiştir. 600 mg imatinib kullanan hastalardaki hematolojik yanıt oranı, 400 mg imatinib kullanan hastalara kıyasla daha yüksektir (%16'ya karşılık %33, p=0.0220). Daha önceden tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hastaların mevcut tahmini ortalama sağkalımı sırasıyla 7.7 ve 4.7 aydır.

Lenfoid blast krizi: Faz I çalışmalara sınırlı sayıda hasta kaydedilmiştir (n=10). Hematolojik yanıt oranı, 2-3 aylık süre ile %70 bulunmuştur.

Tablo 3 KML vakalarında elde edilen yanıtlar

	Çalışma 0110 37 aylık veri Kronik faz, IFN başarısızlığı (n=532)	Çalışma 0109 40.5 aylık veri Hızlanmış faz (n=235)	Çalışma 0102 38 aylık veri Miyeloid blast krizi (n=260)
Hastaların yüzdesi (%95 güven aralığı)			
Hematolojik yanıt ¹	%95 (92.3-96.3)	%71 (65.3-77.2)	% 31 (25.2-36.8)
Tam hematolojik yanıt (THY)	%95	%42	%8
Lösemi kanıtı yok (NEL)	-	%12	%5
Kronik faza dönüş (RTC)	-	%17	%18
Majör sitogenetik yanıt ²	%65 (61.2-69.5)	%28 (22.0-33.9)	%15 (11.2-20.4)
Tam (Onaylanmış ³) [%95 CI]	%53 % 43 (38.6.2 – 47.2)	%20 % 16 (11.3 – 21.0)	%7 % 2 (0.6 – 4.4)
Kısmi	%12	%7	%8

¹Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar ≥ 4 hafta sonra doğrulanmış olmalıdır):

THY: çalışma 0110 [kandaki WBC $<10 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $<450 \times 10^9/L$, miyelosit + metamiyelosit $<5\%$, kanda blast veya promiyelosit yok, bazofiller $< 20\%$, kemik iliği dışında hastalık yok] ve çalışma 0102 ve 0109 [ANC $\geq 1.5 \times 10^9/L$, trombosit sayısı $\geq 100 \times 10^9/L$, kanda blast hücresi yok, BM blast hücresi oranı $<5\%$ ve BM dışında hastalık yok]

NEL: THY ile aynı kriterler; yalnızca ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 20 \times 10^9/L$ (çalışma 0102 ve 0109'da)

RTC: BM ve PB blast hücresi oranı $<15\%$; BM ve PB blast hücresi + promiyelosit oranı $<30\%$, PB bazofil oranı $<20\%$, dalak ve karaciğer hariç BM dışında hastalık yok (çalışma 0102 ve 0109'da)

ANC = mutlak nötrofil sayısı, BM = kemik iliği, PB = periferik kan, WBC = lökosit sayısı

²Sitogenetik yanıt kriterleri:

Majör yanıt = tam (%0 Ph+ metafaz) + kısmi (% 1-35) yanıt

³İlk kemik iliği çalışmasından en az bir ay sonra gerçekleştirilen ikinci kemik iliği sitogenetik değerlendirmesiyle doğrulanan tam sitogenetik yanıt.

Pediyatrik hastalar: Kronik faz KML'si (n=11) veya blast krizi aşamasında KML'si ya da Ph+ akut lösemileri (n=15) olan, 18 yaş altı toplam 26 pediyatrik hasta bir faz I doz yükseltme çalışmasına kaydedilmiştir. Bu, yoğun ön tedavi görmüş hastalardan oluşan bir popülasyondur: hastaların %46'sı önceden BMT ve %73'ü önceden çoklu ajanlı kemoterapi görmüştür. Hastalar 260 mg/m²/gün (n=5), 340 mg/m²/gün (n=9), 440 mg/m²/gün (n=7) ve 570 mg/m²/gün (n=5) imatinib dozları ile tedavi edilmiştir. Sitogenetik verileri mevcut olan 9 kronik faz KML hastasının 4'ünde (%44) ve 3'ünde (%33) sırasıyla tam ve kısmi sitojenik yanıt elde edilmiş olup bu oranlar %77 MCyR değeri ile sonuçlanmıştır.

Yeni tanı almış ve tedavi edilmemiş, kronik fazda KML'si olan toplam 51 pediyatrik hasta açık-etiketli, çok merkezli, tek kollu bir faz II çalışmaya kaydedilmiştir. Hastalar 340 mg/m²/gün imatinib ile tedavi edilmiş, doz sınırlayıcı toksisitesi hariç ara verilmemiştir. İmatinib tedavisi yeni tanı konmuş pediyatrik KML hastalarında, 8 haftalık tedavi sonrasında %78 CHR oranı ile hızlı yanıt sağlamaktadır. Yüksek CHR oranına, hastaların %65'inde tam sitojenik yanıt (CCyR) gelişimi eşlik etmiş olup bu oran, erişkinlerde gözlenen sonuç ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Ek olarak, hastaların %16'sında kısmi sitojenik yanıt (PCyR) gözlenmiş, bu da %81 MCyR değerini vermiştir. CCyR'ye ulaşan hastaların büyük çoğunluğu, Kaplan-Meier tahmine dayalı 5.6 aylık yanıt kadar geçen medyan süre ile CCyR'ye 3 ila 10'uncu aylar arasında ulaşmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı, Philadelphia kromozomu (bcr-abl translokasyon) pozitif kronik faz kronik miyeloid lösemide pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde imatinib ile çalışmaların sonuçları sunma zorunluluğunu iptal etmiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

Ph+ ALL için klinik çalışmalar

Yeni teşhis edilen Ph+ ALL:

Kontrol grubuna yer vererek yapılan ve imatinibin, 55 yaş ve üzeri yeni tanı almış 55 hastada kemoterapi indüksiyonuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada (ADE10), tek ajan olarak kullanılan imatinib, kemoterapiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tam hematolojik yanıt oranı ile sonuçlanmıştır (%50'ye karşılık %96.3, p=0.0001). Kemoterapiye yanıt vermeyen veya zayıf yanıt veren hastalarda imatinib kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında, 11 hastanın 9'unda (%81.8) tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. Bu klinik etki, 2 haftalık tedaviden sonra, kemoterapi kolu ile karşılaştırıldığında imatinib ile tedavi edilen hastalarda, bcr-abl transkriptlerinde daha büyük bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (p=0.02). Tüm hastalar indüksiyon sonrasında imatinib ve konsolidasyon kemoterapisi almış (bkz. Tablo 4) ve bcr-abl transkriptlerinin düzeyleri sekizinci haftada iki kolda aynı olmuştur. Çalışma tasarımı doğrultusunda beklendiği üzere, iki grup arasında remisyon süresi, hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım açısından herhangi bir fark gözlenmemiş, ancak tam moleküler yanıt elde edilen ve minimal rezidüel hastalık düzeyinde kalan hastalarda gerek remisyon süresi (p=0.01) gerekse hastalıksız sağkalım (p=0.02) bakımından sonuçlar daha iyi olmuştur.

Kontrol gruplarına yer verilmeyen dört klinik çalışmada (AAU02, ADE04, AJP01 ve AUS01) yeni tanı almış 211 Ph+ ALL hastasından oluşan bir popülasyonda gözlenen sonuçlar, yukarıda tarif edilen sonuçlar ile uyumludur. Kemoterapi indüksiyonu ile kombinasyon halindeki imatinib (bkz. Tablo 4) %93'lük bir tam hematolojik yanıt oranı (değerlendirilebilir 158 hastanın 147'si) ve %90'lık bir majör sitogenetik yanıt oranı (değerlendirilebilir 21 hastanın 19'u) sonuçlarını vermiştir. Tam moleküler yanıt oranı %48 bulunmuştur (değerlendirilebilir 102 hastanın 49'u). Hastalısız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) her durumda 1 yılı geçmiştir ve iki çalışmadaki (AJP01 ve AUS01) geçmiş kontrolden üstün olmuştur (DFS $p < 0.001$; OS $p < 0.0001$).

Tablo 4 İmatinible kombinasyon halinde kullanılan kemoterapi rejimi

Çalışma ADE10	
Faz öncesi	DEX 10 mg/m ² oral, gün 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., gün 3, 4, 5 MTX 12 mg intratekal, gün 1
Remisyon indüksiyonu	DEX 10 mg/m ² oral, gün 6-7, 13-16; VCR 1 mg/m ² i.v., gün 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), gün 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h), gün 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., gün 22-25, 29-32
Konsolidasyon tedavisi I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), gün 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oral, gün 1-20
Konsolidasyon tedavisi II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), gün 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), gün 1-5
Çalışma AAU02	
İndüksiyon tedavisi (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubisin 30 mg/m ² i.v., gün 1-3, 15-16; VCR 2 mg toplam doz i.v., gün 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., gün 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² oral, gün 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oral, gün 1-28; MTX 15 mg intratekal, gün 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekal, gün 1, 8, 15, 22; Metilprednizolon 40 mg intratekal, gün 1, 8, 15, 22
Konsolidasyon (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), gün 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² i.v., gün 3-5; MTX 15 mg intratekal, gün 1; Metilprednizolon 40 mg intratekal, gün 1
Çalışma ADE04	
Faz öncesi	DEX 10 mg/m ² oral, gün 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., gün 3-5; MTX 15 mg intratekal, gün 1
İndüksiyon tedavisi I	DEX 10 mg/m ² oral, gün 1-5; VCR 2 mg i.v., gün 6, 13, 20;

	Daunorubisin 45 mg/m ² i.v., gün 6-7, 13-14
İndüksiyon tedavisi II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), gün 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), gün 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, gün 26-46
Konsolidasyon tedavisi	DEX 10 mg/m ² oral, gün 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., gün 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), gün 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) gün 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), gün 5
Çalışma AJP01	
İndüksiyon tedavisi	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), gün 1; Daunorubisin 60 mg/m ² i.v. (1 h), gün 1-3; Vinkristin 1.3 mg/m ² i.v., gün 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /gün oral
Konsolidasyon tedavisi	Değişimli kemoterapi kürü: MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) gün 1 ile yüksek kemoterapi ve 4 siklus boyunca Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), gün 2-3
İdame	VCR 1.3 g/m ² i.v., gün 1; Prednizolon 60 mg/m ² oral, gün 1-5
Çalışma AUS01	
İndüksiyon-konsolidasyon tedavisi	Hyper-CVAD rejimi: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), gün 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., gün 4, 11; Doksorubisin 50 mg/m ² i.v. (24 h), gün 4; Değişimli olarak DEX 40 mg/gün gün 1-4 ve 11-14 ya da MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) gün 1 ve Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), gün 2-3 (toplam 8 kür).
İdame	13 ay boyunca aylık olarak VCR 2 mg i.v.; Prednizolon 200 mg oral, 13 ay boyunca ayda 5 gün
Tüm tedavi rejimleri CNS profilaksisi için steroid uygulaması içermelidir.	
Ara-C: sitozin arabinozid; CP: siklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopürin; VM26: Teniposide; VCR: vinkristin; IDA: idarubisin; i.v.: intravenöz.	

Pediyatrik hastalar: I2301 çalışmasında, Ph+ ALL'si olan toplam 93 pediyatrik, ergen ve genç yetişkin hasta (18 ila 22 yaşları arasındaki 4 hasta dahil) açık etiketli, çok merkezli, sıralı gruplu, randomize olmayan bir faz III çalışmaya kaydedilmiş ve indüksiyon tedavisinden sonra yoğun kemoterapi ile kombinasyon halinde imatinib (340 mg/m²/gün) ile tedavi edilmiştir. İmatinib 1. gruptan 5. gruba doğru artan süre ve daha erken imatinib tedavisi olacak şekilde aralıklı olarak uygulanmıştır; en düşük imatinib yoğunluğu grup 1'de ve en yüksek imatinib yoğunluğu grup 5'tedir (ilk kemoterapi tedavi kürleri sırasında sürekli günlük imatinib doz uygulaması ile gün olarak en uzun süre). Grup 5 hastalarında (n=50) kemoterapi ile kombinasyon halinde tedavi kürünün erken dönemlerinde imatinib'e sürekli günlük maruziyet, imatinib'siz standart kemoterapinin uygulandığı tarihsel kontrollerle (n=120)

karşılaştırıldığında 4 yıllık olaysız sağkalımı (EFS) arttırmıştır (sırasıyla %69.6'ya karşılık %31.6). Grup 5 hastalarında tahmini 4 yıllık GS, tarihsel kontrollerdeki %44.8 değeri ile karşılaştırıldığında %83.6 olmuştur.

Nüksetmiş/tedaviye dirençli Ph+ ALL

İmatinib, yineleyen/refraktör Ph+ ALL hastalarında tek ajan olarak kullanıldığında, 411 hastanın 53'ünde yanıt değerlendirilebilmiş, hematolojik yanıt oranı %30 (%9'u tam) ve majör sitogenetik yanıt oranı ise %23 olarak bulunmuştur (Not: 411 hastanın 353'ü, primer yanıt verileri toplanmaksızın genişletilmiş erişim çalışmasında tedavi edilmiştir). 411 yineleyen/refraktör Ph+ ALL hastasından oluşan toplam popülasyonda progresyona kadar geçen medyan süre 2.6 ile 3.1 ay aralığında olurken, değerlendirilebilir 401 hastada medyan genel sağkalım 4.9 ile 9 ay aralığında bulunmuştur. Bu veriler, sadece 55 yaş ve üzeri hastalar dâhil edilecek şekilde yeniden analiz yapıldığında da benzer olmuştur

SM ile İlgili Klinik Çalışmalar

ABL, KIT ya da PDGFR protein tirozin kinazlarla ilişkili yaşamı tehdit edici hastalıkları olan farklı hasta popülasyonlarında imatinibin test edildiği açık-etiketli, çok merkezli bir faz II klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. Bu çalışmada tedavi edilen ve 45'inde hematolojik hastalıklar, 140'ında da çeşitli solid tümörler bulunan 185 hastadan 5'inde SM saptanmıştır. SM hastaları günlük 100 mg ila 400 mg imatinib ile tedavi edilmiştir. Yayınlanmış 10 vaka raporu ve vaka serisinde, yaşları 26 ila 85 arasında değişen 25 SM hastası daha bildirilmiştir. Bu hastalara da günlük 100 mg ila 400 mg dozda imatinib uygulanmıştır. SM için tedavi edilen toplam popülasyonun (30 hasta) 10'unda (%33) tam hematolojik yanıt, 9'unda (%30) kısmi hematolojik yanıt elde edilmiştir (toplam yanıt oranı %63). Sitogenetik anormallikler yayınlanmış raporlarda ve çalışma B2225'te tedavi edilen 30 hastanın 21'inde değerlendirilmiştir. Bu 21 hastanın sekizinde FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz saptanmıştır. Çalışma B2225'te tedavi edilen hastalarda medyan tedavi süresi 13 ay olmuş (aralık: 1.4-22.3 ay), yayınlanmış literatürde yanıt veren hastalarda ise aralık 1 ay ila 30 ayın üzerinde bir süre arasında değişmiştir.

HES ile İlgili Klinik Çalışmalar

ABL, KIT ya da PDGFR protein tirozin kinazlarla ilişkili yaşamı tehdit edici hastalıkları olan farklı hasta popülasyonlarında imatinibin test edildiği açık-etiketli, çok merkezli bir faz II klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. Bu çalışmada, toplam 185 hastadan (45'i hematolojik hastalık, 140'ında çeşitli solid tümörler saptanmıştır) HES'i olan 14 hasta günde 100 mg ila 1000 mg dozda imatinib ile tedavi edilmiştir. Yayınlanmış 35 vaka raporu ve vaka serisinde, HES'i olan ve yaşları 11 ila 78 arasında değişen 162 hasta daha bildirilmiştir. Bu hastalara, günde 75 mg ila 800 mg dozda imatinib verilmiştir. HES için tedavi edilen toplam popülasyonun (176 hasta) 107'sinde (%61) tam hematolojik yanıt, 16'sında ise (%9) kısmi hematolojik yanıt elde edilmiştir (toplam yanıt oranı %70). Yayınlanmış raporlarda ve çalışma B2225'te, tedavi edilen 176 hastadan 117'sinde sitogenetik anormallikler değerlendirilmiştir. Bu 117 hastanın 61'i, FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz pozitif bulunmuştur. Tüm bu FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz pozitif hastalarda, tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. 115 hastada FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon ya negatif bulunmuştur, ya da

bilinmemektedir. Bunların 62'sinde (%54) ya tam (n=46) ya da kısmi (n=16) hematolojik yanıt elde edilmiştir.

Ayrıca, vaka raporlarında araştırmacılar tarafından, semptomatoloji ve diğer organ fonksiyon bozukluğu anormalliklerinde iyileşmeler bildirilmiştir. Kalp, sinir, cilt/ciltaltı dokusu, solunum/toraks/mediasten, kas-iskelet/bağ dokusu/vasküler ve gastrointestinal organ sistemlerinde iyileşmeler bildirilmiştir.

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Çeşitli derecelerde (hafif, orta şiddette veya şiddetli; karaciğer fonksiyon bozukluğunun sınıflandırılması için bkz. Tablo 5) karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada imatinibe ortalama maruz kalım (doza göre normalize edilmiş EAA değer), karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla artmamıştır. Bu alışma sırasında hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda günde 500 mg, diğer hastalarda günde 300 mg imatinib, güvenle kullanılmıştır. Orta-ileri derecede şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda yalnızca 300 miligramlık doz kullanılmıştır ama farmakokinetik analiz bunun, 400 miligramla güvenle yükseltilebileceğini göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.8 ve 5.2).

Tablo 5 Karaciğer yetersizliğinin sınıflandırılması

Karaciğer disfonksiyonu	Karaciğer fonksiyon testleri
Hafif	Total bilirubin = 1.5 ULN AST: > ULN (total bilirubin > ULN ise normal veya <ULN olabilir)
Orta şiddette	Total bilirubin = 1.5 – 3.0 ULN AST: Herhangi bir değer
şiddetli	Total bilirubin = > 3 – 10 ULN AST: Herhangi bir değer

ULN = Normalin st sınırı;

AST, serum glutamik oksaloasetik transferaz

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen klinik alışmalar

Değişen derecelerde (hafif, orta ve şiddetli - böbrek fonksiyonu sınıflandırması için bkz. aşağıda Tablo 6) böbrek yetmezliği olan hastalarla yürütülen bir çalışmada, maruz kalınan ortalama imatinib (doz normalize EAA), böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında 1.5-2 kat artmıştır, bu da, imatinibin güçlü bir biçimde bağlandığı bir protein olan AGP'nin plazma düzeyinde benzer bir artışa karşılık gelir. Maruz kalınan imatinib ile böbrek bozukluğunun şiddeti arasında hiçbir korelasyon gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 800 mg ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 600 mg güvenle kullanılmıştır. Sınırlı sayıda hasta kaydedildiği için orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 800 mg dozu test edilmemiştir. Aynı şekilde, şiddetli böbrek yetmezliği olan yalnızca 2 hasta düşük (100 mg) doza kaydedilmiş ve daha yüksek dozların hiçbiri test edilmemiştir. Çalışmaya hiçbir hemodiyaliz hastası kaydedilmemiştir. Literatür verileri, son evre böbrek hastalığı olan ve

hemodiyaliz uygulanan bir kişide günlük 400 mg dozun çok iyi tolere edildiğini göstermiştir. Diyaliz, imatinibin plazma kinetiklerini engellememiştir. Böbrekler yoluyla atılım imatinib için minör bir eliminasyon yolu olduğundan, şiddetli böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanan hastalara 400 mg'lık başlangıç dozu ile tedavi uygulanabilmektedir. Ancak, bu hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Tolere edilememesi halinde doz azaltılabilir ya da etki görülmemesi halinde doz arttırılabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Tablo 6 Böbrek fonksiyonu sınıflandırması

Böbrek yetersizliği	Böbrek fonksiyon testleri
Hafif	CrCL = 40-59 mL/dakika
Orta	CrCL = 20-39 mL/dakika
Şiddetli	CrCL = < 20 mL/dakika

CrCL = Kreatinin Klerensi

5.2. Farmakokinetik özellikler

İmatinibin farmakokinetiği 25 - 1000 mg'lık bir doz aralığında değerlendirilmiştir. Plazma farmakokinetik profilleri 1. günde ve plazmada kararlı düzeylerin elde edildiği 7. ya da 28. günde analiz edilmiştir.

Emilim:

Tablet formülünün ortalama mutlak biyoyararlanımı % 98'dir. Bir oral dozu takiben plazma imatinib eğri altında kalan alan (EAA) değerlerinde, yüksek oranda hastalar arası değişkenlik (% 40-60) görülmüştür. Yüksek yağ içeren bir gıda ile birlikte verildiğinde, imatinibin emilim oranı minimal düzeyde azalmış (C_{maks} 'da % 11 azalma ve t_{maks} 'da 1.5 saatlik uzama), açlık koşullarına göre EAA değerinde küçük bir azalma (% 7.4) olmuştur.

Dağılım:

Klinik açıdan uygun konsantrasyonlarda kullanılan imatinibin plazma proteinlerine bağlanması yaklaşık % 95 olmuş, *in vitro* deneyler temelinde, daha çok albümin ve alfa-asit-glikoproteine, az miktarda da lipoproteine bağlanmıştır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda, dolaşımdaki temel metaboliti ana ilaç ile *in vitro* benzer etki gücünde (potens) olduğu gösterilmiş N-demetillenmiş piperazin (CGP71588) türevidir. Bu metabolitin plazma EAA değerinin imatinibin EAA değerinin sadece % 16'sı olduğu bulunmuştur. N-demetile metabolitin plazma proteinlerine bağlanması asıl bileşiğinkine benzerdir.

İmatinib ve N-demetil metaboliti birlikte, dolaşımdaki radyoaktivitenin yaklaşık %65'ini oluşturmuştur (EAA (0-48saat)). Dolaşımdaki radyoaktivitenin kalan kısmı bir dizi minör metabolitten oluşmuştur.

İn vitro sonuçlar CYP3A4'ün, imatinib biyotransformasyonunu katalize eden başlıca P450 enzimi olduğunu göstermiştir. Potansiyel eşzamanlı ilaçlardan (asetaminofen, asiklovir, allopurinol, amfoterisin, sitarabin, eritromisin, flulonazol, hidroksiüre, norfloksasin, penisilin

V) oluşan bir panelde sadece eritromisin (IC50 50 µM) ve flukonazol (IC50 118 µM) imatinib metabolizmasında klinik açıdan anlamlı olabilecek inhibisyon göstermiştir.

İn vitro koşullarda imatinibin CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4/5'in markör substratlarının kompetitif bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. İnsan karaciğeri mikrozomlarında Ki değerleri sırasıyla 27, 7.5 ve 7.9 µmol/l bulunmuştur. Hastalarda imatinibin maksimal plazma konsantrasyonları 2–4 µmol/l'dir, dolayısıyla bir arada uygulanan ilaçların CYP2D6 ve/veya CYP3A4/5 aracılı metabolizmasında inhibisyon olasıdır. İmatinib, 5-fluorourasil biyotransformasyonuna müdahale etmemiştir fakat kompetitif CYP2C8 inhibisyonu (Ki = 34.7 µM) sonucu paklitaksel metabolizmasını inhibe etmiştir. Bu Ki değeri, hastalarda beklenen imatinib plazma düzeylerinin çok üzerindedir, dolayısıyla 5-fluorourasil ya da paklitakselin imatinib ile bir arada uygulanması sonucu herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.

Eliminasyon:

İmatinibin ¹⁴C-işaretli tek oral dozundan sonra, dozun yaklaşık % 81'i 7 gün içinde feçesle (dozun % 68'i) ve idrarla (dozun % 13'ü) itrah edilmiştir. Değişmemiş durumdaki imatinib, dozun % 25'ini (% 5 idrar, % 20 feçes) oluşturmuştur, geriye kalan kısım metabolitlerdir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum :

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulamanın ardından, imatinib t_{1/2} değeri yaklaşık 18 saat olması günde tek doz şeklindeki pozolojinin uygun olduğu izlenimini vermektedir. Oral olarak 25-1000 mg imatinib uygulandıktan sonra artan dozla birlikte ortalama EAA artışı doğrusal bir seyir izlemiştir. Tekrarlanan dozlarda imatinib kinetiğinde değişiklik olmamış ve günde bir kez uygulandığında birikim, kararlı ilaç konsantrasyonunun 1.5-2.5 katı olmuştur.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler:

Popülasyon farmakokinetikleri

KML hastalarındaki popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre yaşın dağılım hacmi üzerinde küçük bir etkisi olmuştur (> 65 yaşındaki hastalarda % 12 artış). Bu değişimin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Vücut ağırlığının imatinib klerensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 50 kg ağırlığındaki bir kişide klerensin 8.5 l/s, olması beklenirken, 100 kg ağırlığındaki bir kişideki klerens 11.8 l/s'e yükselmektedir. Bu değişiklikler vücut ağırlığına göre bir doz ayarlaması yapılması için yeterli olarak kabul edilmemiştir. Cinsiyetin imatinib kinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

Çocuklarda farmakokinetik

Bir Faz I ve Faz II çalışmasında oral imatinib, pediatrik hastalarda da, erişkin hastalardaki gibi hızla emilmiştir. Çocuklarda 260 ve 340 mg/m² imatinible elde edilen EAA değerleri, erişkinlerde sırasıyla 400 ve 600 mg imatinible elde edilenler gibidir. 340 mg/m² imatinibin birinci ve sekizinci günlerdeki EAA_(0-24 saat) değerleri bu ilacın, tekrarlanan dozlardan sonra 1.7 kat biriktiğini göstermiştir.

Hematolojik bozuklukları (KML, Ph+ALL ya da imatinib ile tedavi edilen diğer hematolojik bozukluklar) olan pediyatrik hastalarda birleştirilmiş popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak imatinib klerensi vücut yüzey alanının (VYA) artmasına paralel olarak yükselmektedir. VYA etkisi için düzeltme yapıldıktan sonra, yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi diğer demografik faktörler imatinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiler yapmamıştır. Yapılan analiz, günde bir kere 260 mg/m² (günde 400 mg'ı geçmemek üzere) ya da günde bir kere 340 mg/m² alan (günde 600 mg'ı geçmemek üzere) pediyatrik hastalarda imatinib maruziyetinin, günde bir kere 400 mg ya da 600 mg imatinib alan yetişkin hastalardakine benzer olduğunu doğrulamıştır.

Organ fonksiyonu bozukluğu

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla anlamlı miktarda atılmaz. Böbrek fonksiyonlarında hafif ve orta şiddette bozukluk olan hastalar, böbrek fonksiyonları normal hastalardan daha yüksek plazma değerlerine sahip görünmektedir. Artış yaklaşık olarak 1.5-2 kattır ve imatinibin güçlü bir biçimde bağlandığı plazma alfa asit glikoprotein (AGP) değerinde 1.5 katlık bir artışa karşılık gelir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda imatinibin serbest ilaç klerensi muhtemelen böbrek fonksiyonları normal hastalardakinin bir benzeridir çünkü böbrekler yoluyla atılım imatinib için minör bir eliminasyon yolunu oluşturmaktadır (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

Farmakokinetik analiz sonuçlarının kişiden kişiye değişikliklerin söz konusu olduğunu göstermesine rağmen, değişik derecelerde karaciğer yetersizliği olan hastalardaki imatinibe ortalama maruz kalım, karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla yükselmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmatinibin klinik öncesi güvenliliği sıçanlarda, köpeklerde, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir.

Çoklu doz toksisite çalışmaları sıçanlarda, köpeklerde ve maymunlarda hafif ile orta dereceli hematolojik değişiklikler ortaya koymuş, sıçanlarda ve köpeklerde bu değişikliklere kemik iliği değişiklikleri eşlik etmiştir.

Karaciğer, sıçanlarda ve köpeklerde hedef organ olmuştur. İki türde de transaminazlarda hafif ile orta dereceli artışlar ve kolesterol, trigliseritler, total protein ve albümin düzeylerinde hafif düşüşler gözlenmiştir. Sıçan karaciğerinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir. İki hafta süreyle tedavi edilen köpeklerde yükselmiş karaciğer enzimleri, hepatoselüler nekroz, safra kanalı nekrozu ve safra kanalı hiperplazisi ile şiddetli karaciğer toksisitesi gözlenmiştir.

İki hafta süreyle tedavi edilen maymunlarda fokal mineralizasyon ve renal tübüllerin dilatasyonu ve tübüler nekroz ile renal toksisite gözlenmiştir. Bu hayvanların birkaçında kan üre azotunda (BUN) ve kreatininde artış gözlenmiştir. 13 haftalık çalışmada sıçanlarda ≥ 6 mg/kg dozlarda serum veya idrar parametrelerinde değişiklikler olmaksızın mesane ve renal

papilla transisyonel epitelyum hiperplazisi gözlenmiştir. Kronik imatinib tedavisi ile fırsatçı enfeksiyonların oranında artış gözlenmiştir.

39 haftalık maymun çalışmasında NOAEL (advers etkinin görülmediği düzey), 15 mg/kg olan en düşük dozda saptanmış olup bu doz, beden yüzeyi bazında 800 mg'lık maksimum insan dozunun yaklaşık üçte biridir. Tedavi, bu hayvanlarda normalde baskılanmış olan malaryal enfeksiyonlarda kötüleşme ile sonuçlanmıştır.

İmatinib, bir in vitro bakteriyel hücre testinde (Ames test), bir in vitro memeli hücre testinde (fare lenfoması) ve bir in vivo sıçan mikronükleus testinde test edildiğinde genotoksik etki göstermemiştir. Metabolik aktivasyon varlığında klastojenisiteye (kromozom aberasyonu) yönelik bir in vitro memeli hücre testinde (Çin hamsterı overi) imatinib için pozitif genotoksik etkiler elde edilmiştir. Üretim prosesinin, son üründe de bulunan iki ara ürünü Ames testinde mutajenisite açısından pozitifdir. Bu ara ürünlerden biri ayrıca fare lenfoma testinde de pozitif sonuç vermiştir.

Bir fertilitte çalışmasında çiftleşmeden önce 70 gün süreyle dozlar uygulanan erkek sıçanlarda testiküler ve epididimal ağırlıklar ve hareketli sperm yüzdesi, beden yüzey alanı bazında 800 mg/gün maksimum klinik dozu ile yaklaşık olarak eşit olan 60 mg/kg dozunda azalmıştır. Bu etki ≤ 20 mg/kg dozlarda görülmemiştir. Köpekte ≥ 30 mg/kg oral dozlarda spermatogenezde de hafif ila orta dereceli bir azalma gözlenmiştir. Dişi sıçanlar çiftleşmeden önce 14 gün süreyle ve 6. gestasyon gününe kadar dozlar uygulandığında çiftleşme ya da gebe hayvan sayısında herhangi bir etki söz konusu olmamıştır. 60 mg/kg dozunda dişi sıçanlarda önemli ölçüde implantasyon sonrası fetal kayıp ve canlı fetüs sayısında azalma olmuştur. Bu etki ≤ 20 mg/kg dozlarda görülmemiştir.

Sıçanlarla yürütülen bir oral prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında 45 mg/kg/gün grubunda gestasyonun 14 ya da 15. gününde kırmızı vajinal akıntı kaydedilmiştir. Aynı dozda ölü doğan yavru sayısı ve ayrıca doğum sonrası 0-4 günler arasında ölen yavru sayısı da artmıştır. F1 yavrularda aynı doz düzeyinde ortalama vücut ağırlıkları doğumdan öldürülene kadar geçen sürede azalmıştır ve prepusyal ayrılma kriterine ulaşan yavru sayısı da hafif azalmıştır. 45 mg/kg/gün dozunda F1 fertilitesi etkilenmemiş, diğer yandan rezorpsiyon sayısında artış ve canlı fetüs sayısında azalma tespit edilmiştir. Gerek anne hayvanlar gerekse F1 nesil için etkinin gözlenmediği düzey (NOEL) 15 mg/kg/gün (800 mg'lık maksimum insan dozunun dörtte biri) olmuştur.

İmatinib organogenez sırasında, vücut yüzey alanı bazında 800 mg/gün maksimum klinik doz ile yaklaşık olarak eşit olan ≥ 100 mg/kg dozlarda sıçanlara uygulandığında teratojen etki göstermiştir. Teratojenik etkiler eksensefali veya ensefalosel, frontal kemiklerin olmaması/eksik olması ve parietal kemiklerin olmamasını içermiştir. Bu etkiler ≤ 30 mg/kg dozlarda görülmemiştir.

Sıçanlarda juvenil gelişim toksikolojisi çalışmasında yeni hedef organ belirlenmemiştir. (doğum sonrası 10 ila 70. gün). Juvenil toksikoloji çalışmasında, ortalama pediatrik

maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m² düzeyinin yaklaşık 0.3 ila 2 katı düzeylerde, büyüme üzerinde geçici etkiler ve vaginal açılma ve prepusyal ayrılmada gecikme gözlenmiştir. Ayrıca, ortalama pediatrik maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m² düzeyinin yaklaşık 2 katı düzeylerde, juvenil hayvanlarda (yaklaşık olarak süten kesilme döneminde) mortalite gözlemlenmiştir.

2 yıllık sıçan karsinogenisite çalışmasında 15, 30 ve 60 mg/kg/gün olarak imatinib uygulanması, erkeklerde 60 mg/kg/gün dozunda ve dişilerde \geq 30 mg/kg/gün dozunda yaşam süresi üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı azalmaya neden olmuştur. Ölenlerde yapılan histopatolojik inceleme, ölümün temel nedeni ya da öldürülme nedeni olarak kardiyomiyopati (her iki cinsiyet), kronik ilerleyici nefropati (dişiler) ve prepusyal bez papillomunu ortaya koymuştur. Neoplastik değişiklikler açısından hedef organlar böbrekler, mesane, üretra, prepusyal ve klitoral bez, ince bağırsak, paratiroid bezleri, adrenal bezler ve glandüler-olmayan mide olmuştur.

Prepusyal/klitoral bezde papilloma/karsinoma sırasıyla 400 mg/gün veya 800 mg/gün dozlarında günlük insan maruziyetin 0.5 veya 0.3 katına (EAA bazında) ya da çocuklarda 340 mg/m²/gün dozunda günlük maruziyetin 0.4 katına karşılık gelen (EAA bazında) 30mg/kg/gün dozundan itibaren gözlenmiştir. Etki gözlenmeyen düzey (NOEL) 15 mg/kg/gün olmuştur. 400 mg/gün veya 800 mg/gün dozlarında insan günlük maruziyetinin sırasıyla 1.7 veya 1 katına (EAA bazında) ya da çocuklarda 340 mg/m²/gün dozunda günlük maruziyetin 1.2 katına karşılık gelen (EAA bazında) 60 mg/kg/gün dozunda renal adenoma/karsinoma, mesane ve üretra papilloması, ince bağırsak adenokarsinomaları, paratiroid bezleri adenomaları, adrenal bezlerde benign ve malign medüller tümörler ve glandüler olmayan mide papillomaları/karsinomaları görülmüştür. Etki gözlenmeyen düzey (NOEL) 30 mg/kg/gün olmuştur.

Sıçan karsinogenisite çalışmalarından elde edilen bu bulguların insanlar için anlamı bilinmemektedir.

Erken dönem klinik çalışmalarda tanımlanmayan non-neoplastik lezyonlar kardiyovasküler sistem, pankreas, endokrin organlar ve dişlerle ilgili olmuştur. En önemli değişiklikler bazı hayvanlarda kalp yetmezliği belirtilerine yol açan kardiyak hipertrofi ve dilatasyonu içermiştir.

Etkin madde imatinib, tortul tabaka organizmaları için çevresel risk oluşturur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalin selüloz

Hidroksi propil metil selüloz

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama [Opadry II Orange (85F230022)]

Polivinil alkol

Polietilen glikol (Macrogol)/PEG 3350

Sarı demir oksit

Talk

Titanyum dioksit

Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/Aklar- Alu folyo blister ambalaj

Bir kutu içinde 120 tablet ve kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklar Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1 Kat:1

34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

249/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ