

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMATENİL 400 mg kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kapsül 400 mg imatinib'e eşdeğer miktarda 481.92 mg imatinib mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül.

Krem rengi kapsül içinde beyaz toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İMATENİL'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 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

Kronik faz KML bulunan hastalar için önerilen İMATENİL dozajı 400 mg/gün, hızlanmış faz ya da blast krizi bulunanlar için önerilen dozaj ise 600 mg/gün’dür.

İlaca bağlı oluşan ciddi advers etki ve ağır lösemiyle ilişkili nötropeni veya trombositopeni gelişmemiş olması koşuluyla, hastalığın ilerlemesi (herhangi bir zamanda), en az 6 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt alınamaması, 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.

Philadelphia Kromozomu Pozitif, Akut Lenfoblastik Lösemi’de (Ph+ ALL) Dozaj

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

Hipereozinofilik Sendrom ve Sistemik Mastositoz’da Dozaj

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

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

İMATENİL 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, İMATENİL, bilirubin düzeyleri $< 1.5 \times \text{NSÜL}$ ve transaminaz düzeyleri $< 2.5 \times \text{NSÜL}$ 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 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ve/veya Trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/\text{L}$	1. ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ve trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ oluncaya kadar İMATENİL durdurulur. 2. İMATENİL tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir.
Kronik faz KML, SM ve HES (başlangıç dozu 400 mg) ^b	ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ve/veya Trombositler $< 50 \times 10^9/\text{L}$	1. ANC $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ve trombositler $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ oluncaya kadar İMATENİL'i kesin 2. Tedaviye önceki İMATENİL dozu ile (ciddi advers reaksiyon gelişmesinden önce) yeniden başlayın. 3. ANC $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$ ve/veya trombositler $< 50 \times 10^9/\text{L}$ olacak şekilde olay tekrarladığında, 1. basamağı tekrarlayın ve İMATENİL'e azaltılmış olarak 300 mg'lık dozla başlayın. ^d

Pediyatrik kronik fazda KML (340 mg/m ² dozda)	ANC < 1.0 x 10 ⁹ /L ve/veya Trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /L	1. ANC ≥ 1.5 x 10 ⁹ /L ve trombosit sayısı ≥ 75 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMATENİL durdurulur. 2. İMATENİL tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir. 3. ANC < 1.0 x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısının < 50 x10 ⁹ /L olduğu durum yinelenildiği takdirde, 1. adım yeniden uygulanır ve İMATENİL tedavisine doz 260 mg/m ² 'ye düşürülerek devam edilir.
Hızlanmış faz KML ve blast krizi ve Ph+ALL (başlangıç dozu 600 mg) ^c	^a ANC < 0.5 x10 ⁹ /L ve/veya Trombositler < 10 x 10 ⁹ /L	1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığını kontroledin (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lökopeniye bağlı değil ise İMATENİL dozunu 400 mg'a düşürün. ^b 3. Eğer sitopeni 2 hafta devam ederse, dozu 300 mg'a düşürün. ^d 4. Eğer sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemiyle ilişkili değil ise ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 20 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMATENİL'i durdurun ve daha sonra 300 mg ile tedaviye başlayın. ^d
ANC= Mutlak nötrofil sayısı ^a en az 1 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan ^b veya çocuklarda 260 mg/m ² ^c veya çocuklarda 340 mg/m ² ^d veya çocuklarda 200 mg/m ²		

Uygulama şekli:

Reçetede ki 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 doz ise, her birinde 400'er miligram olmak üzere sabah ve akşam iki bölümde alınmalıdır.

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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Böbrek yetmezliği:

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli miktarda atılmazlar. Böbrek yetmezliği olan veya diyaliz uygulanan hastalara böbrek bozukluğu başlangıç dozu olarak, önerilen minumum 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. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon:

İmatinibin KML endikasyonunda 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır. İmatinibin diğer endikasyonlarda çocuklarda kullanılması konusundaki tecrübeler çok sınırlıdır.

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

Geriatrik 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

İMATENİL, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri görölme potansiyeli bulunmaktadır. İMATENİL, rifampisin ya da diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri, ketokonazol ya da diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri, dar bir terapötik penceresi olan CYP3A4 substratları (örn., siklosporin ya da pimozid) ya da dar bir terapötik penceresi olan CYP2C9 substratları (örn., varfarin ya da diğer kumarin türevleri) ile birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hipotiroidizm:

İmatinib tedavisi sırasında levotiroksin replasmanı yapılan tiroidektomi hastalarında klinik hipotiroidizm olguları bildirilmiştir. Bu tür hastalarda Tiroid Stimulan 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler, 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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. 4.8 İstenmeyen etkiler).

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.

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 HES hücrelerinin gizli sızdırmasının görüldüğü hipereozinofili sendromu (HES) olan hastalarda izole kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyonu, 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 Miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD) ve sistemik mastositoz, yüksek eozinofil düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, eozinofil düzeylerinin yüksek olduğu MDS/MPD vakalarında SM vakalarında ve HES vakalarında ekokardiyografik inceleme yapılmalı ve serum troponin düzeyleri ölçülmelidir. Bunlardan birinde anormallik tespit edilirse, tedavi başlangıcında imatinible birlikte 1-2 hafta boyunca 1-2 mg/kg dozunda sistemik steroid kullanılması düşünülmelidir.

Tümör lizis sendromu:

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

Laboratuvar testleri

İMATENİL 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi İMATENİL tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir.

İMATENİL alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalın fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar bölümünde önerildiği gibi bu laboratuvar anormallikleri, İMATENİL tedavisi kesilerek ve/veya dozu azaltılarak kontrol edilmelidir.

İMATENİL ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli bir miktarda atılmazlar. Kreatinin klerensinin (KrCL) yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir ve yaş imatinib kinetiğini anlamlı olarak etkilememektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda, imatinib plazma maruziyeti böbrek fonksiyonları normal hastalardakinden daha yüksek görünmektedir (muhtemelen, imatinib-bağlayıcı bir protein olan alfa-asit glikoprotein (AGP) plazma düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olması nedeniyle).

KrCL ölçümü ile sınıflandırıldığında, hafif (KrCL: 40-59 ml/dakika) ve şiddetli (KrCL: < 20 ml/dakika) böbrek bozukluğu olan hastalar arasında maruz kalınan imatinib ile böbrek bozukluğunun derecesi arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Ancak, 4.2 Pozoloji ve

uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi, tolere edilemezse imatinib başlangıç dozu düşürülebilir.

Çocuklar ve ergenler:

İmatinib kullanan çocuklar ve ergenlik öncesi dönemdeki kişilerde büyüme geriliği raporlanmıştır. 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 arttıran ilaçlar:

Sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4 aktivitesini inhibe eden maddeler (örn. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakonavir, taleprevir, nelfinavir, ve boseprevir gibi proteaz inhibitörleri; ketokonazol, itakonazol, 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). İMATENİL, CYP3A4 izoenziminin inhibitörleri ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

CYP3A4 aktivitesini uyaran maddeler (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fosfenitoin, pirimidon ya da St. John's Worth olarak da bilinen *Hypericum perforatum*) eşzamanlı uygulama İMATENİL'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 arttırmıştır (%90 güven aralığı 3.5-4.5). Bu artış, ortalama C_{maks} , $EAA_{(0-24 \text{ saat})}$ 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.

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

İmatinib, aynı zamanda *in vitro* olarak CYP2C9 ve CYP2C19 aktivitesini de inhibe etmektedir. Varfarin ile eşzamanlı uygulama sırasında protrombin zamanında (PZ) uzaması gözlenmiştir. Kuminler verildiğinde İMATENİL tedavisinin başında ve sonunda ve dozaj değiştirildiğinde kısa vadeli PZ takibi gereklidir. Alternatif olarak, düşük moleküler ağırlıklı heparin düşünülmelidir.

In vitro olarak 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. Metoprolol gibi CYP2D6 substratlarının imatinib ile birlikte uygulanması, ilaç-ilac etkileşimi açısından bir risk faktörü olarak görünmemektedir ve doz ayarlaması gerekli olmayabilir.

İmatinib *in vitro* ortamda parasetamol O-glukuronidasyon 58.5 mikromol/L K_i 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 imatinib ve parasetamol eş zamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Tüm Ph+ ALL hastalarında kemoterapiyle eş zamanlı olarak imatinib uygulamasıyla ilgili klinik deneyim vardır (bkz. Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler), ancak imatinib ve

kemoterapi rejimleri arasındaki ilaç-ilac etkileşimleri iyi tanımlanmamıştır. İmatinibin advers etkileri, örn. hepatotoksisite, mielosupresyon ya da diğerleri artış gösterebilir ve L-asparaginaz ile eş zamanlı kullanımın hepatotoksisite artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle, İMATENİL'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 düşük bir başarısızlık oranına yol açan (yani, yıl başına %1'den düşük) bir doğum kontrol yöntemidir.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İmatinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik çalışmalar mevcut değildir. İmatinib alan kadınlarda spontan düşükler ve bebekte konjenital anomalilerle ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. İMATENİL, beklenen fayda potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılması durumunda, hastaya fetüs 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, İMATENİL kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmatinib alan erkek hastalar ve ilacın erkek fertilitesi ve spermatogenezi üzerindeki etkileri ile ilgili insan çalışmaları yapılmamıştır. İMATENİL tedavisi gören ve fertilite konusunda endişe duyan erkek hastalar hekimlerine danışmalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Güvenlilik profilinin özeti

İnsanlardaki klinik kullanımda imatinibin genel güvenlik profili, 12 yıldan fazla bir dönemi kapsayan imatinib deneyimiyle iyi bir şekilde karakterize edilmiştir. Klinik geliştirme sırasında hastaların büyük kısmı bir zaman noktasında advers olay yaşamıştır. En sık bildirilen ADR'ler (> % 10) nötropeni, trombositopeni, anemi, baş ağrısı, dispepsi, ödem, kilo artışı, mide bulantısı, kusma, kas krampları, iskelet-kas ağrısı, ishal, deri döküntüsü, yorgunluk ve abdominal ağrı olmuştur. Olaylar hafif ila orta derecededir ve hastaların yalnızca %2 ila 5'i ilaçla bağlantılı bir olay nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakmıştır.

Ph⁺ lösemiler ve solid tümörler arasında güvenlik profili açısından farklılıklar, Ph⁺ lösemilerde daha yüksek bir insidans ve şiddette miyelosupresyondur. İMATENİL'e maruziyetten sonra gözlenmiş ve nedensel olarak bağlantılı olabilecek diğer belirgin advers olaylar hepatotoksisite, akut böbrek yetmezliği, hipofosfatemi, şiddetli respiratuar advers reaksiyonlar, tümör lizis sendromu ve çocuklarda büyüme geriliğini kapsamaktadır.

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 ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); izole raporlar dahil.

Aşağıda bildirilen advers reaksiyonlar ve sıklıkları, KML için yürütülen çalışmalara dayanmaktadır.

Klinik çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Herpes zoster, herpes simplex, nazofarenjit, pnömoni¹, sinüzit, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, influenza, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenteritis, sepsis

Seyrek: Fungal enfeksiyon

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

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

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği², pulmoner ödem

Seyrek: Aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arrest, miyokard enfarktüsü, angina pectoris, perikardiyal efüzyon

Vasküler hastalıklar³

Yaygın: Al basması, kanama

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, burun kanaması, öksürük

Yaygın olmayan: Plevra efüzyonu⁴, faringolaringeal ağrı, farenjit

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

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi, hepatit, sarılık

Seyrek: Karaciğer yetmezliği⁵, hepatik nekroz⁵

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, psöriazis, 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)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas spazmları ve krampları, miyalji, artralji, kemik ağrısı⁶ da dahil olmak üzere kas-iskelet ağrıları

Yaygın: Eklemlerde şişme

Yaygın olmayan: Kaslarda ve eklemlerde sertlik

Seyrek: Kas zayıflığı, artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek ağrısı, hematüri, akut böbrek yetmezliği, sık sık idrar yapmak

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Jinekomasti, erektil disfonksiyon, menoraji, düzensiz menstrüasyon, cinsel disfonksiyon, meme başında ağrı, memelerde büyüme, skrotum ödemi

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, huzursuzluk

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Kilo artışı

Yaygın: Kilo 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

¹ Transforme KML hastalarında en sık bildirilen pnömoni olmuştur.

² Bir hasta yılı esasında, konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere kardiyak olaylar transforme KML hastalarında kronik KML hastalarından daha sık gözlemlenmiştir.

³ Transforme KML (KML-AP ve KML-BC) hastalarında en sık görülen kanamadır (hematom, hemoraji).

⁴ Plevra efüzyonu, transforme KML (KML-AP ve KML-BC) hastalarında kronik KML hastalarından daha yaygın olmuştur.

⁵ Bazı ölümcül hepatik yetmezlik ve hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir.

⁶ KML hastalarında kas iskelet ağrısı ve ilişkili olaylar çok daha sık gözlemlenmiştir.

İmatinib ile yapılan ilave klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden aşağıdaki 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.

Pazarlama sonrası raporlarda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar

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

Seyrek: Tümör lizis sendromu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Serebral ödem

Göz hastalıkları

Seyrek: Vitröz kanama

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardit, kalp tamponadı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Tromboz/emboli

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Akut respiratuvar yetmezlik¹, interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: İleus/intestinal obstrüksiyon, tümör kanaması/tümör nekrozu, gastrointestinal perforasyon ²

Seyrek: Divertikülit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (el-ayak sendromu)

Seyrek: Liken keratoz, liken planuz

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Avasküler nekroz/kalça osteonekrozu, rabdomiyoliz/miyopati

Bilinmeyen: Çocuklarda büyüme geriliği

Üreme sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Hemorajik korpus luteum, hemorajik over kisti

¹ İleri evrede hastalığı, ağır enfeksiyonları, şiddetli nötropenisi ve diğer ciddi eşlik eden rahatsızlıkları olan hastalarda fatal vakalar bildirilmiştir.

² Bazı ölümcül gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarıyla ilgili açıklamalar

Miyelosüpresyon:

Miyelosüpresyon imatinib ile tedavi edilmiş kanser hastalarında çok yaygındır. Miyelosüpresyon, trombositopeni, nötropeni ve anemi en sık bildirilen 3. ve 4. derece laboratuvar anormallikleridir. Genel olarak KML hastalarında İMATENİL ile yaşanan miyelosüpresyon genellikle geri dönüşümlüdür ve hastaların büyük kısmında doz kesintisine ya da doz azaltımına neden olmamıştır. Birkaç hastada ilacın bırakılması gerekmiştir. Aynı zamanda pansitopeni, lenfopeni ve kemik iliği depresyonu gibi başka olaylar da bildirilmiştir.

Hematolojik supresyon yüksek dozlarda en fazladır ve KML hastalığının evresiyle bağlantılı gibi görünmektedir; 3. ya da 4. derece nötropeni ve trombositopeni, KF KML'de yeni tanısı konmuş hastalarla karşılaştırıldığında (sırasıyla %16.7 ve %8.9) blast ve akselere fazda (sırasıyla %44 ve %63) 4 ila 6 kat daha yüksektir. Bu olaylar dozun azaltılmasını ya da İMATENİL tedavisine ara verilmesi yoluyla tedavi edilebilir; fakat nadiren tedavinin bırakılmasını gerektirir. Hematolojik toksisitelerin insidansı, Ph+ lösemileri olan hastalarla

karşılaştırıldığında solid tümörleri olan hastalarda daha düşüktür; 3/4 . derece nötropeni ve trombositopeni oranı sırasıyla yaklaşık %10 ve %1'dir.

Kanama:

SSS ve GI kanamalar, başlangıçta bozulmuş kemik iliği fonksiyonu olan KML hastalarında seyrek değildir. Kanamalar, lösemik hastalardan oluşan, akut hastalık durumuna sahip bir popülasyonda hastalık komplikasyonlarının iyi bilinen bir parçasıdır ve trombositopeniden ve daha seyrek olarak trombosit disfonksiyonundan kaynaklanabilir. Diğer yandan imatinible tedavi sırasında SSS ve GI kanamaları deneyimleyen tüm hastalar trombositopenik değildir.

Klinik açıdan anlamlı kanamanın en yaygın belirtisi GI kanamadır; en fazla ilerlemiş KML hastalarında meydana gelmektedir; bu gibi durumlarda kanama, tümör hemorajisi/tümör nekrozundan kaynaklanan tümör kanaması nedeniyle altta yatan hastalığın bir parçası olarak meydana gelebilir. Birinci basamak KML durumunda gözlenmiş GI kanama sıklıkları genellikle en düşük düzeydedir.

Ödem ve sıvı tutulumu:

Ödem imatinibin en yaygın toksisitesidir ve tüm endikasyonlarda hastaların %50'sinden fazlasında ortaya çıkmaktadır. Ödem dozla bağlantılıdır ve görünüşe göre ortaya çıkışı ve plazma düzeyleri arasında bir korelasyon bulunmaktadır. En yaygın belirti periorbital ödemdir ve alt uzuv ödemine göre biraz daha seyrek. Genellikle spesifik bir tedavi gerekli değildir. Diğer sıvı tutulumu olayları daha seyrek olarak meydana gelir, fakat anatomik yerin konumu nedeniyle ciddi olabilir. En sık görülen sıvı tutulumu olayı plevral efüzyondur ve en fazla ilerlemiş KML'de ve gözlenmektedir. Kalp yetmezliğinin sıklığı ödem ve sıvı tutulumu olan hastalarda genellikle düşüktür. Diğer gruplara kıyasla ileri evre KML'de daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum ileri evre KML hastalarının daha kötü olan tıbbi durumu ile açıklanabilir. Aynı eğilim, ödem ve sıvı tutulumu olan hastalarda böbrek yetmezliği için de gözlenmiştir.

Yeni tanısı konmuş KML hastaları üzerinde yapılan bir klinik çalışmada, konjestif kalp yetmezliğine işaret eden olayların sıklığı imatinib grubunda %1.5 ve IFN-alfa grubunda %1.1 olarak belirlenmiştir. Sıklık, transforme KML (akselere faz ya da blast fazı), daha yüksek yaş ya da başlangıç hemoglobin düzeyi 8 g/dL'den düşük olan hastalarda belirgin şekilde daha yüksek olmuştur. Tüm endikasyonlarda, KML hastalarında Konjestif Kalp Hastalığı (KKH) olaylarının sıklığının daha yüksek olması, bu hastalıkla bağlantılı risk faktörlerinin bazılarındaki farklılıklara işaret ediyor olabilir.

Deri döküntüleri ve şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar:

Tedavi devam ettirilmesine rağmen azalabilen genel eritematöz, makulopapüler, pruritik deri döküntüsü bildirilmiştir. Bazı hastalarda eşlik eden deri döküntüsü olmaksızın prurit görülebilmektedir ve kimi zaman bir eksfoliyatif bileşen bulunmaktadır. Tüm hastalarda olmasa da bazı hastalarda yeniden maruziyet deri döküntüsünün yeniden ortaya çıkmasıyla sonuçlanmıştır. Bu erüpsiyonlar genel olarak antihistaminlere ve topikal steroidlere yanıt vermektedir. Nadiren sistemik steroidler gerekli olmaktadır.

Tüm endikasyonlarda imatinible tedavi edilmiş hastaların üçte bire kadar olan kısmında deri döküntüleri gözlenmiştir. Bunlar genellikle pruritiktir ve büyük oranda ön kolda, gövdede ya da yüzde eritematöz, makulopapüler lezyonlar olarak ortaya çıkmaktadır. Deri biyopsileri, karışık bir hücrel infiltratla toksik ilaç reaksiyonunu ortaya çıkarmıştır. Deri döküntülerinin büyük kısmı hafif şiddette ve kendi kendini sınırlayıcı olsa da, daha şiddetli vakalar tedavinin kesilmesini ya da bırakılmasını gerektirebilir.

Hepatotoksisite:

Nadiren şiddetli olan hepatotoksisite meydana gelebilir ve prelinik ve klinik olarak gözlenmiştir. LFT anormallikleri genellikle transaminazlarda hafif yükselmelerden oluşmaktadır; diğer yandan, hastaların küçük bir kısmında bilirubin düzeyleri de yükselmiştir. Ortaya çıkış süresi genellikle tedavinin ilk iki ayı içindedir; fakat tedavi başlatıldıktan sonraki 6. ila 12 aylar arası gibi geç dönemlerde de görülebilmektedir. Düzeyler, tedaviye 1 ila 4 hafta ara verildikten sonra normal değerlere dönmektedir.

Hipofosfatemi:

Tüm endikasyonlarda nispeten yaygın bir şekilde düşük serum fosfatı ve hipofosfatemi (3/4. dereceye kadar) gözlenmiştir; diğer yandan, bu bulgunun kökeni ve klinik önemi henüz belirlenmemiştir. İmatinibin insan monositlerinin osteoklastlara farklılaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu azalmaya, bu hücrelerin resorptif kapasitelerindeki düşüş de eşlik etmiştir. İmatinib varlığında osteoklastlarda doza bağlı RANK-L azalması gözlenmiştir. Osteoklastik aktivitenin sürekli inhibisyonu, artmış PTH düzeyleriyle sonuçlanan düzenleyici yanıtın engellenmesine neden olabilir. Prelinik bulguların klinik önemi henüz açık değildir ve kemik kırıkları gibi iskelete bağlı advers olaylarla ilişki gösterilmemiştir.

Klinik geliştirme programında serum fosfatı tüm çalışmalarda rutin bir şekilde ölçülmemiştir. Her ne kadar başta hipofosfateminin doza bağlı olabileceği düşünülmüş olsa da, yeni tanısı konmuş KML hastalarında güvenlik sonlanım noktalarının doza bağlılığını araştırmak üzere

tasarlanmış Faz III TOPS çalışmasından elde edilen 24 aylık yorumlanabilir bulgular, 400 mg ya da 800 mg alan hastaların %19.1'e karşılık %15.5'inde ve %5.1'e karşılık %0.9'unda 3/4. derece azalmış serum fosfatı ya da serum kalsiyumu gözlemlendiği gösterilmiştir.

Gastrointestinal obstrüksiyon, perforasyon ya da ülserasyon:

Şiddetli vakalarda imatinibin neden olduğu lokal tahrişi temsil edebilen GI ülserasyon, tüm endikasyonlarda hastaların küçük bir kısmında gözlenmiştir.

Tümör lizis sendromu:

Tümör lizis sendromu ve imatinib tedavisi arasında nedensel bir ilişki olası görünmektedir; diğer yandan bazı vakalarda eşzamanlı ilaçlar ve diğer bağımsız riskler karışıklık yaratmaktadır (bkz. bölüm 6 Uyarılar ve önlemler).

Çocuklarda büyüme geriliği:

İmatinib, özellikle pre-pubertal dönemde olanlar olmak üzere çocukların boylarını etkilemektedir. Çocuklarda büyüme geriliği ve İMATENİL tedavisi arasındaki nedensel ilişki olasılık dışı bırakılamaz; diğer yandan KML'de bazı büyüme geriliği vakaları için sınırlı bilgi bulunmaktadır (bkz. bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Şiddetli respiratuar advers ilaç reaksiyonu:

İmatinib tedavisiyle kimi zaman ölümcül olan, akut respiratuar yetmezlik, pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibroz gibi şiddetli respiratuar olaylar gözlenmiştir. Vakaların çoğunda, şiddetli respiratuar olaylarla ilişkili olabilecek, daha önce mevcut kardiyak ya da pulmoner durumlar bildirilmiştir.

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 seyrekler. 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 konmuş 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 İMATENİL ile tedavinin dozu azaltılarak ya da tedavi kesilerek kontrol edilebilir, ancak bazı nadir vakalarda kalıcı olarak tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Pediyatrik 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 (hastaların $< \% 3$ 'ü) ve genellikle doz azaltılarak ya da kesilerek (bu epizodların ortalama süresi yaklaşık 1 hafta olmuştur) kontrol altına alınmıştır. KML hastalarının % 1'inden azında karaciğer laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedavi sürekli olarak kesilmiştir.

Bazıları ölümcül olabilen sitolitik ve kolestatik hepatit ve karaciğer yetmezliği vakaları mevcuttur.

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 ve tedavisi

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:

1,200 ila 1,600 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. 1,800 ila 3,200 mg (6 gün boyunca günde 3,200 mg'a kadar dozlar):

Güçsüzlük, miyalji, CPK düzeyinde yükselme, bilirubin düzeyinde yükselme, gastrointestinal ağrı. 6,400 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. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein-tirozin kinaz inhibitörü

ATC kodu: L01XE01

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 (SCF) reseptörü, diskoidin domen reseptörleri (DDR1 ve DDR2), koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-1R), trombosit kökenli büyüme faktörü 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*, hücrel 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 Kronik Miyeloid Lösemi (KML) ve Akut Lenfoblastik Lösemili (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 hücrel 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 patogeneğinde 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.

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 medyan 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) medyan ilk seçenек tedavi süresi imatinib grubunda 82, IFN (kombinasyon) grubunda 8 aydır. İmatinib ile medyan 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'dir. Genel olarak, birinci seçenек 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, hastalıksız 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 majör yanıt (%)	% 40*	% 2 *
24 aydaki majör yanıt (%)	% 54	NA**

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

**Yetersiz veri, numuneler ile yalnızca iki hasta var

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), minör (%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 trans kriptaz polimeraz zincir reaksiyonuyla ölçülen BCR-ABL transkriptlerinin periferik kanda, başlangıç düzeyine göre en az 3 log azalması.

İmatinib ile birinci seçenek tedavinin kümülatif yanıt oranları Tablo 3'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Birinci seçenek imatinib tedavisine verilen kümülatif yanıt tahmini

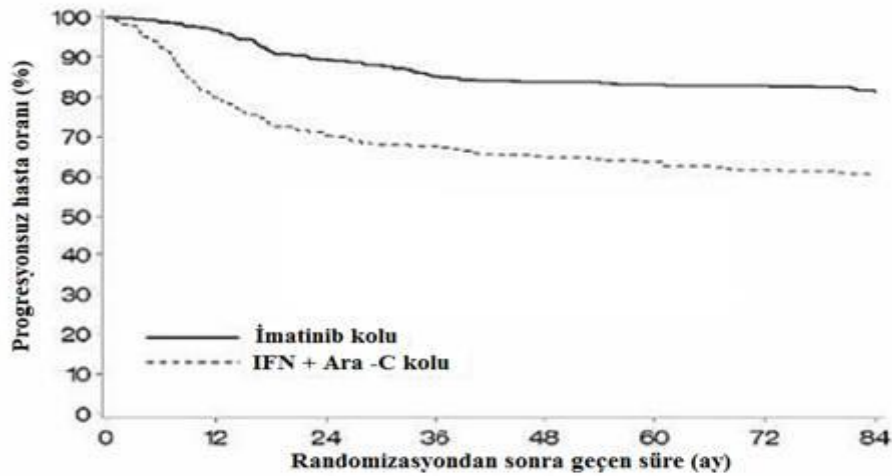
Tedavide geçen aylar	%THY	%MSY	%TSY
12 ay	%96.4	%84.6	%69.5
24 ay	%97.2	%89.5	%79.7
36 ay	%97.2	%91.1	%83.6
48 ay	%98.2	%91.9	%85.2
60 ay	%98.4	%91.9	%86.7
84 ay	%98.4	%91.9	%87.2

7 yıllık takipte, imatinib grubunda 93 (%16.8) olay olmuştur: 37 (%6.7) AF/BK'ye ilerleme, 31 (%5.6) MSY kaybı, 15 (%2.7) THY kaybı ya da 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.

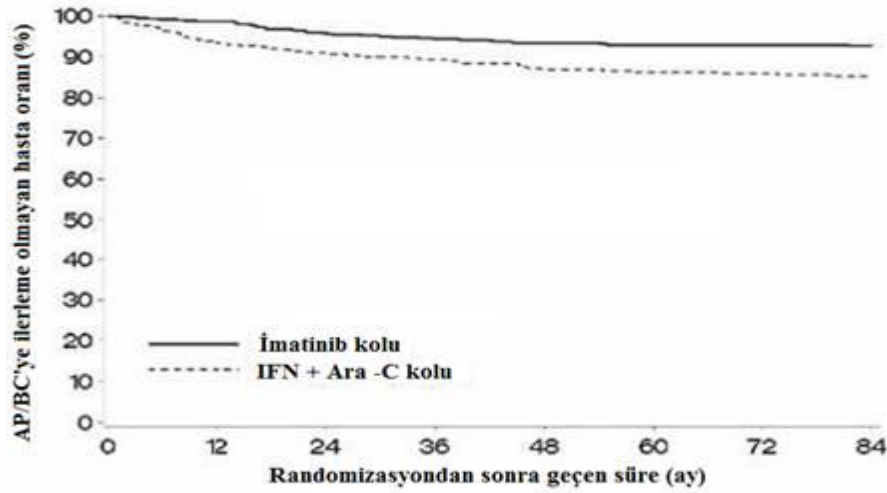
84 ayda tahmin edilen progresyonsuz sağkalım imatinib grubunda %95 Güven aralığı ile %81.2 (78, 85) ve kontrol grubunda %60.6 (56.5) olmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 1).

84 ayda akselere 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), $p < 0.001$) (Şekil 2). Yıllık progresyon hızı tedavide geçirilen süre ile birlikte azalmaktadır.

Şekil 1. İlerleme kaydedilinceye kadar geçen süre (ITT ilkesi)



Şekil 2. Akselere Faz veya Blast krizinin gelişmesine kadar geçen süre (ITT ilkesi)



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.

Molekül 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 $p<0.001$, MMR olan ya da olmayan TSY arasında $p=0.007$). 18 aylık dönüm noktası kullanıldığında, 60 ayda tahmin edilen AP/BC'sizlik oranları TSY ve MMR olan hastalar için %100, TSY olan ama MMR olmayan hastalar için %98 ve TSY olmayan hastalar için yalnızca %87 olmuştur (genel olarak $p<0.001$, MMR 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 arttırıldığı 40 hastadaki bazı advers reaksiyonların yüzdesinin, doz arttırımından öncesine kıyasla yükseldiği görülmüştür ($n=551$). Gastrointestinal kanamalar, konjunktivit ve plazmadaki transaminaz ya da bilirubin düzeylerinin yükselmesi; doz arttırıldığında daha sık görülen advers reaksiyonlardır. Diğer advers reaksiyonlar ise doz arttırıldıktan sonra, önceye kıyasla daha seyrek veya aynı sıklıkta görülmüştür.

Yaşam kalitesi, geçerliliği kanıtlanmış bir enstrüman olan FACT-BRM anketiyle değerlendirildi. Bu anketin bütün bölümlerinde imatinib grubu, IFN + ARA-C grubuna kıyasla istatistik bakımından anlam taşıyacak şekilde daha yüksek puan aldı. Sonuçlar, hastaların yaşam kalitesinin imatinib tedavisi sırasında iyi durumda kaldığını gösterdi.

Kronik faz, interferon tedavisinin başarısız kaldığı hastalar: 532 hasta, 400 miligramlık başlangıç dozuyla tedavi edildi. Bu hastalar; hematolojik başarısızlık (%29), sitogenetik başarısızlık (%35) veya interferon intoleransı (%36) olmak üzere başlıca 3 gruptu. Hastalar, bu çalışma öncesinde medyan 14 ay boyunca haftada $\geq 25 \times 10^6$ IU dozunda interferon kullanmış bulunan, geç kronik faz vakalarıydı ve tanı konulduktan sonra geçen medyan süre 32 aydı. Majör sitogenetik yanıt (tam + kısmi yanıt, kemik iliğinde %0-35 Ph+ metafaz) oranı, bu çalışmadaki başlıca etkinlik parametresi olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada hastaların % 65'inde (% 53'ü tam olmak üzere) majör sitogenetik yanıt elde edildi (Tablo 4). Hastaların %95'i bu tedaviye tam hematolojik yanıt verdi.

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

Tam hematolojik yanıt, hiçbir lösemi kanıtının mevcut olmaması (kemik iliğindeki ve kandaki blast hücrelerinin kaybolması, ancak periferik kan tablosunda, tam yanıt için gereken düzelmenin gerçekleşmemesi) veya kronik faz kronik miyeloid lösemiye dönüş olarak tanımlanan tam hematolojik yanıt elde edilme oranı, bu çalışmanın etkinlik konusundaki değerlendirilen primer parametresiydi. Doğrulanmış hematolojik yanıt, hastaların % 71.5'inde elde edildi (Tablo 4). Bu hastalardan % 27.7'sinde ayrıca majör sitogenetik yanıt (% 20.4'ünde tam majör sitogenetik yanıt) alınmış olması önemlidir.

600 mg imatinib kullanan hastalarda bugünkü saptamalara göre tahmini medyan hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları, sırasıyla 22.9 ay ve 42.5 ay olarak hesaplandı.

Miyeloid blast krizi: Bu çalışma, blast krizi gelişmiş olan 260 hasta üzerinde yapıldı. Bu hastaların 95'i (%37'si), hızlanmış faz veya yine blast krizi nedeniyle daha önce de kemoterapi görmüştü ("önceden tedavi edilmiş olan hastalar"), 165 (%63) hastada ise daha önce kemoterapi uygulanmamıştı ("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 kullandı.

Primer etkinlik parametresi, hızlanmış faz çalışmasında olduğu gibi yine tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtının mevcut olmaması veya kronik faza dönüş olarak tanımlanan, hematolojik yanıt oranıydı. Hastaların %31'inde hematolojik yanıt elde edildi. 600 mg imatinib kullanan hastalardaki hematolojik yanıt oranı, 400 mg imatinib kullanmış olanlara kıyasla daha yüksekti (%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.

Tablo 4. 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	% 53	% 20	% 7
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 $<15\%$; PM 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

Pediyatrik hastalar: Açık-etiketli, çok merkezli, tek kollu bir faz II çalışmaya, tanısı yeni konmuş ve tedavi edilmemiş kronik fazda KML'si olan toplam 51 pediyatrik hasta katılmıştır. Hastalara $340 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ dozla imatinib tedavisi uygulanmıştır. İmatinib tedavisiyle yeni tanı konmuş pediyatrik KML hastalarında hızlı bir yanıt sağlanmış, 8 haftalık tedaviden sonra THY oranı %78 olmuş ve 3-10 aylık tedaviden sonra tam sitogenetik yanıtın (TSY) %65 oranında (yetişkinlerde gözlenene yakın) gerçekleştiği de gözlenmiştir;

Kronik faz KML'si (n=15), veya blast krizi aşamasında KML'si ya da Ph+ ALL'si (n=16) olan, daha önce ağır tedavi uygulanmış (%45'ine daha önce BMT ve %68'ine daha önce çoklu ajan kemoterapisi) toplam 31 pediatrik hasta bir doz yükseltme faz I çalışmaya kaydedilmiştir.

Hastalar $260 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ ve $570 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ aralığında dozlarla tedavi edildi. Sitogenetik verileri mevcut olan 13 KML vakasından 7'sinde (%54) tam, 4'ünde (%31) kısmi olmak üzere %85'inde MSY elde edildi.

Ph+ ALL hastalarında yapılan klinik çalışmalar

Yeni teşhis edilen veya nükseden/tedaviye dirençli 758 Ph+ ALL hastası; biri randomize, diğerleri kontrol gruplarına yer vermeden yapılan 10 klinik çalışmada değerlendirilmiştir.

Yeni teşhis edilen Ph+ ALL

Kontrol grubuna yer vererek yapılan ve imatinibin, yeni teşhis edilmiş, en az 55 yaşındaki 55 hastada kemoterapi indüksiyonuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada (ADE10) imatinib monoterapisiyle sağlanan tam hematolojik yanıt oranı, kemoterapiye kıyasla istatistiksel anlam taşıyacak şekilde daha yüksek (%50'ye karşılık %96.3, $p=0.0001$) bulunmuştur. Kemoterapiye yanıt vermeyen veya zayıf yanıt veren hastalarda imatinib, kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında 9/11 (%81.8) hastada tam hematolojik yanıtla sonuçlanmıştır. Çalışma düzeninin özellikleri nedeniyle iki grup arasında remisyon süresi, hastalıksız sağkalım veya total sağkalım bakımından fark görülmemiş; ancak tam moleküler yanıt elde edilen ve minimal rezidüel hastalık düzeyinde kalan vakalarda, hem remisyon süresi ($p=0.01$) hem de hastalıksız sağkalım ($p=0.02$) bakımından prognoz, daha iyi olmuştur.

Yeni teşhis edilmiş Ph+ ALL hastalarında kontrol grubuna yer vermeksizin yapılan 4 klinik çalışmada (AAU02, ADE04, AJP01 ve AUS01) alınan sonuçlar, yukarıda anlatılan çalışmanın sonuçlarıyla bağdaşmaktadır.

İmatinib + kemoterapi indüksiyonuyla elde edilen tam hematolojik yanıt oranı %93 (değerlendirilebilen 147/158 hastada), majör sitogenetik yanıt oranı %90 (değerlendirilebilen 19/21 hastada) olmuş; değerlendirilebilen 49/102 (%48) hastada tam moleküler yanıt sağlanmıştır.

Bunun gibi, 55 yaşında veya daha ileri yaşta olan, yeni teşhis edilmiş 49 Ph+ ALML hastasında kontrol grubu kullanılmaksızın yapılan iki çalışmada (AFR09 ve AIT04), kemoterapiyle birlikte veya kemoterapi olmaksızın kullanılan imatinib + steroid kombinasyonları; bütün çalışma popülasyonunun %89'unda tam hematolojik yanıt; değerlendirilebilen 39 hastanın %26'sında tam moleküler yanıt sağlamıştır. Hastalıksız sağkalım (DFS) ve total sağkalım (OS) bütün hastalarda 1 yıldan daha uzun ve daha önce yapılmış olan 3 çalışmadakinden (AJP01, AUS01 ve AFR09) üstün (DFS $p<0.001$; OS $p<0.01$) bulunmuştur.

Nüksetmiş/tedaviye dirençli Ph+ ALL

Nüksetmiş/tedaviye dirençli Ph+ ALL hastalarında kullanılan imatinib monoterapisiyle, elde edilen yanıtın değerlendirilebildiği 66/429 hastadaki hematolojik ve majör sitogenetik yanıt

oranları, sırasıyla %33 (%12'si tam hematolojik yanıt) ve %23 olmuştur (429 hastanın 353'ü, primer yanıt verilerinin mevcut olmadığı, genişletilmiş erişim programı kapsamında tedavi edilmiştir). Nüksetmiş/tedaviye dirençli toplam 429 hastada, progresyona kadar geçen medyan süre 1.9-3.1 ay; değerlendirilebilen 409/429 hastadaki total sağkalım medyan 5-9 ay arasında değişmiştir.

14 hastada kullanılan imatinib + indüksiyon kemoterapisi kombinasyonu, değerlendirilebilen 12 hastanın %92'sinde tam hematolojik yanıt, değerlendirilebilen 8 hastanın tümünde (%100) majör sitogenetik yanıt sağlamıştır. Moleküler yanıt, ikisi tam olmak üzere 4 hastada elde edilmiştir.

En az 55 yaşındaki, nüksetmiş veya tedaviye dirençli 146 Ph+ ALL hastası, imatinib monoterapisiyle tedavi edilmiş ve küratif tedavi kullanılmamış olması nedeniyle, ayrıca analiz edilmiştir. Bu tedaviye alınan yanıt, günde 600 mg imatinib ile tedavi edilen toplam 146 hastanın 14'ünde değerlendirilebilmiştir; bu hastaların 5'inde (%35) tam hematolojik yanıt, 7'sinde (%50) majör sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Daha düşük dozda (günde 400 mg) imatinib kullanılarak tedavi edilen 4 hastada yanıt alınamamış olması, bu dozun yetersiz kaldığı izlenimini vermiştir. Bütün çalışma popülasyonundaki (n=146) hastalıksız medyan sağkalım 2.8-3.1 ay; total medyan sağkalım 7.4-8.9 ay 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. Sonuçlar Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. SM’de Elde Edilen Yanıt

Sitogenetik anormallik	Hasta sayısı	Tam hematolojik yanıt	Kısmi hematolojik yanıt
FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz (ya da CHIC2 delesyonu)	8	8	0
Jukstamembran mutasyonu	2	0	2
Sitogenetik anormallik bilinmiyor ya da saptanmamış	16	1	7
D816V mutasyonu	4	1*	0
Genel toplamlar	30	10 (%33)	9 (%30)

*Hastada eşzamanlı olarak KML ve SM saptanmıştır.

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. Sonuçlar Tablo 6’da verilmiştir.

Tablo 6. HES’de Elde Edilen Yanıt

Sitogenetik anormallik	Hasta sayısı	Tam hematolojik yanıt	Kısmi hematolojik yanıt
Pozitif FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz	61	61	0
Negatif FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz	56	12	9
Bilinmeyen sitogenetik anormallik	59	34	7
Genel toplamlar	176	107 (%61)	16 (%9)

Ayrıca, vaka raporlarında araştırmacılar tarafından, semptomatoloji ve diğer organ fonksiyon bozukluğu anormalliklerinde iyileşmeler bildirilmiştir. Kalp, sinir, cilt/cilt altı 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 7) karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada imatinibe ortalama maruz kalım (doza göre normalize edilmiş EAA değeri), karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla artmamıştır.

Bu çalışma 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 miligrama güvenle yükseltilebileceğini göstermiştir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.8 İstenmeyen Etkiler ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

Tablo 7. Karaciğer yetersizliğinin sınıflandırılması

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

ULN = Normalin üst sınırı;

SGOT = Serum glutamik oksaloasetik transferaz

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen klinik çalışmalar

Değişen derecelerde (hafif, orta ve şiddetli - böbrek fonksiyonu sınıflandırması için bkz. aşağıda Tablo 8) 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Tablo 8. Böbrek fonksiyonu sınıflandırması

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

KrCL = 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:

Kapsül 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} 'ta % 11 azalma ve t_{maks} 'ta 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 etkinlikte 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 bileşikteki gibidir.

Eliminasyon:

İmatinibin ¹⁴C-işaretleli 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, imatinibin t_{1/2} değerinin 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:

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.

Yeni tanı konulmuş KML vakalarındaki Faz III çalışmada diğer popülasyon farmakokinetiği analizleri, kovaryans faktörlerinin ve birlikte kullanılan diğer ilaçların gerek klerens, gerekse

hacim üzerindeki etkilerinin küçük olduğunu, doz ayarlamasına ihtiyaç bırakmadığını göstermiştir.

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.

Organ fonksiyonu bozukluğu:

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla anlamlı miktarda atılmazlar. 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 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.1 Farmakodinamik özellikler).

Farmakokinetik analiz sonuçları 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. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen Etkiler, 5.1 Farmakodinamik Özellikler ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İmatinibin güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksikite ve üreme toksisitesi çalışmalarında değerlendirilmiştir. Kemik iliği, periferik kan, lenfoid doku, gonadlar ve gastrointestinal kanal, imatinibin farmakolojik etkisi altında kalan hedef organlardır. Diğer hedef organlar arasında karaciğer ve böbrek yer almaktadır.

İmatinib, sıçanlarda embriyotoksik ve teratojen etki göstermiştir. Preklinik fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışmasında fertilité etkilenmemiştir; diğer yandan, yüksek doz uygulanmış erkek sıçanlarda daha düşük testis ve epididimal ağırlıklar ve azalmış hareketli

sperm sayısı gözlenmiştir. Sıçanlarda preklinik pre ve postnatal çalışmada, ilk nesil yavrularda da fertilite imatinibten etkilenmemiştir.

Sıçanlarda juvenil gelişim toksikolojisi çalışmasında yeni hedef organ belirlenmemiştir (doğum sonrası 10 ila 70. gün). Juvenil toksikolojisi 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 sütten kesilme döneminde) mortalite gözlemlenmiştir.

2 yıllık sıçan karsinogenezite çalışmasında 15, 30 ve 60 mg/kg/gün olarak imatinib uygulanması, erkeklerde 60 mg/kg/gün dozunda ve dişilerde ≥ 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. Neoplastik lezyonlar bulunan çeşitli hedef organlardaki etki görülmeyen düzeyler (NOEL) şu şekilde saptanmıştır: böbrekler, mesane, üretra, ince bağırsak, paratiroid bezleri, adrenal bezler ve glandüler-olmayan mide için 30 mg/kg/gün ve prepusyal ve klitoral bez için 15 mg/kg/gün.

Prepusyal/klitoral bezde papilloma/karsinoma 30 ve 60 mg/kg/gün olarak saptanmıştır ve bu değer, insandaki günlük maruziyetin (EAA değerine dayanarak 400 mg/gün ya da 800 mg/gün) yaklaşık 0.5 ila 4 ya da 0.3 ila 2.4 katına ve çocuklardaki günlük maruziyetin (EAA değerine dayanarak 340 mg/m²) 0.4 ila 3.0 katına karşılık gelmektedir.

60 mg/kg/gün ile renal adenoma/karsinoma, mesane ve üretra papillomu, ince bağırsak adenokarsinomları, paratiroid bezi adenomları, adrenal bezlerde benign ve malign medüller tümörler ve glandüler-olmayan mide papillomaları/karsinomaları görülmüştür.

Sıçan karsinogenezite çalışmalarından elde edilen bu bulguların insanlar için anlamı bilinmemektedir. Klinik çalışmalardan elde edilen güvenlik verilerinin ve spontan advers olay bildirimlerinin bir analizi, genel popülasyonla karşılaştırıldığında imatinib ile tedavi edilen hastalarda genel malignite insidansında artışla ilgili bir kanıt ortaya koymamıştır.

İlk klinik çalışmalarda saptanmayan 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Magnezyum stearat

Aerosil 200

Titanyum dioksit (E171)

Jelatin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 kapsül PVC/Al blister içinde kullanma talimatı ile beraber karton kutuda ambalajlanır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Logus İlaç San. Tic. Ltd. Şti.

Tozkooparan Mah. General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/8

Güngören / İSTANBUL

Telefon: (0 212) 481 67 56

Faks: (0 212) 481 67 56

e-mail: info@logusilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

227/2

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.11.2010

Ruhsat yenileme tarihi: 01.12.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

17.11.2015