

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

GLİVON 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet, 200 mg imatinibe eşdeğer 238,94 mg imatinib mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Kahverengi, oblong-oval, tek çentikli film kaplı tabletler.

Çentiğin amacı tabletleri iki eşit parçaya bölebilmektir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİVON'un 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,
- Erişkin hastalarda rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign C-KIT reseptörü taşıyan gastrointestinal stromal tümör (GIST) hastalarında,
- Opere edilmiş, C-KIT reseptörü pozitif bulunan erişkin GIST (gastrointestinal stromal tümör) hastalarında AFIP* kriterlerine göre yüksek risk** taşıyanlarda adjuvan tedavide üç yıl süre ile,
- 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–PDGFRA füzyon geni laboratuvar incelemeleriyle gösterilen hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında kullanılabilir.

(* Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) kriterleri bölüm 5.1’de verilmiştir.

**AFIP kriterlerine göre yüksek riskli grupların tanımı;

1- Mide yerleşimli alanlarda tümör büyüklüğü 6 cm’nin üzerinde olan ve mitotik indeksi 5’in üzerinde bulunanlar

2- Mide dışındaki yerleşimlerde 10 cm ve üzerinde tümör büyüklüğü olan ya da mitotik indeksi 5’in üzerinde bulunanlar)

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

GLİVON’un 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. GLİVON’un 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). GLİVON’un 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.

İlaça 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 GLİVON dozajı, remisyon indüksiyon kemoterapi şemaları çerçevesinde belirlenir.

Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositozda dozaj

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

Gastrointestinal Stromal Tümörlerde (GIST) dozaj

Yetişkin, rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign GIST hastalarında önerilen GLİVON dozajı, günde 400 mg’dır.

Değerlendirmelerin tedaviye yetersiz yanıtı ortaya koymaları durumunda, advers ilaç reaksiyonları göstermeyen hastalarda dozun 400 mg’dan 600 mg veya 800 mg’a

yükseltilmesi düşünülebilir.

GIST rezeksiyonunu takiben yetişkin hastaların adjuvan tedavisinde önerilen GLİVON dozu 400mg/gün'dür. Önerilen tedavi süresi 36 aydır. Adjuvan tedavi ortamında, GLİVON ile optimum tedavi süresi bilinmemektedir.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

GLİVON 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, GLİVON, bilirubin düzeyleri $< 1,5 \times$ NSÜL ve transaminaz düzeyleri $< 2,5 \times$ 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 $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$	1. ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9/L$ oluncaya kadar GLİVON tedavisi durdurulur. 2. GLİVON tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir.
Kronik faz KML, SM, HES ve GIST (başlangıç dozu 400 mg) ^b	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya Trombositler $< 50 \times 10^9/L$	1. ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve trombositler $\geq 75 \times 10^9/L$ oluncaya kadar GLİVON tedavisi durdurulur. 2. Tedaviye önceki GLİVON dozu ile (ciddi advers reaksiyon gelişmesinden önce) yeniden başlanır. 3. ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya trombositler $< 50 \times 10^9/L$ olacak şekilde olay tekrarladığında, 1. basamağı tekrarlanır ve GLİVON'a azaltılmış olarak 300 mg'lık dozla başlanır.
Pediyatrik kronik fazda KML (340 mg/m ² dozda)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$	1. ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ve trombosit sayısı $\geq 75 \times 10^9/L$ oluncaya kadar GLİVON tedavisi durdurulur. 2. GLİVON tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir. 3. ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısının $< 50 \times 10^9/L$ olduğu durum yinelenmediği takdirde, 1. adım yeniden uygulanır ve GLİVON 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 $< 0,5 \times 10^9/L$ ve/veya Trombositler $< 10 \times 10^9/L$	1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lökopeniye bağlı değil ise GLİVON 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 lösemiyle ilişkili değil ise ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ ve trombositler $\geq 20 \times 10^9/L$ oluncaya kadar GLİVON 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:

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 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 içeceğin (100 miligramlık tablet için yaklaşık 50, 400 miligramlık tablet için yaklaşık 200 mL) içerisine konarak bir kaşıkla karıştırılır. 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 artırılabilir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

GLİVON'un KML endikasyonunda 2 yaşın altındaki çocuklarda ve Ph+ ALL endikasyonunda 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır. GLİVON'un diğer endikasyonlarda çocuklarda kullanılması konusundaki deneyim çok sınırlıdır.

İmatinibin 18 yaşın altındaki MDS/MPD, DFSP, GIST 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 ekspiyanlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLİVON, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri görülme potansiyeli bulunmaktadır. GLİVON, 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, bortezomib, 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, imatinib 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, 5.2). GIST hastalarında karaciğer yetmezliğine sebebiyet verebilecek karaciğer metazozları görülmesi olasıdır.

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 (plevral efüzyon, 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 düşündürülen 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 alarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak düzeltilebileceği bildirilmiştir. Yaygın olmayan kardiyak yan etkiler bildirildiği için, GLİVON 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.

Gastrointestinal kanama:

Rezeke edilemeyen ve/veya metastatik GIST'li hastalarda yürütülen bir çalışmada gerek gastrointestinal gerekse tümör içi hemorajiler bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Eldeki verilere dayanılarak, GIST'li hastaları her iki hemoraji tipi açısından daha yüksek risk altına sokan herhangi bir predispozan faktör tanımlanmamıştır (örn. tümör büyüklüğü, tümör yeri, pıhtılaşma bozuklukları). Vaskülarite artışı ve kanamaya yatkınlıkta artış, GIST'in doğasında yer aldığından ve hastalığın klinik seyrinin parçası olduğundan, tüm hastalarda hemoraji izlemi ve kontrolüne yönelik standart uygulamalar ve prosedürler uygulanmalıdır.

Ayrıca, KML, ALL ve diğer hastalıkları olan hastalarda pazarlama sonrası deneyimde nadir bir gastrointestinal hemoraji nedeni olarak gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Gerekliğinde, GLİVON tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

Tümör lizis sendromu:

İmatinib ile tedavi edilen hastalarda tümör lizis sendromu (TLS) vakaları bildirilmiştir. TLS meydana gelme olasılığı nedeniyle, GLİVON 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.

GLİVON 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. GLİVON 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).

Fototoksisite:

GLİVON tedavisi ile ilişkili fototoksisite riski nedeniyle doğrudan güneş ışığına maruziyetten kaçınılmalı ya da maruziyet en aza indirilmelidir. Hastalara, koruyucu kıyafetler ya da yüksek güneş koruma faktörüne (SPF) sahip güneş kremlerinin kullanımı gibi önlemler almaları söylenmelidir.

Laboratuvar testleri:

GLİVON ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında GLİVON 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 GLİVON tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir. GLİVON alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, imatinib plazma maruziyetinin, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir; bunun olası nedeni imatinibi bağlanan bir protein olan alfa-asit glikoprotein (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.

Pediyatrik popülasyon

İmatinib alan çocuklarda ve ergenlik öncesi çocuklarda görülen büyüme geriliğine ilişkin vaka raporları alınmıştır. CML pediyatrik popülasyonundaki gözlemsel bir çalışmada iki küçük alt kümede pubertal durum veya cinsiyet fark etmeksizin medyan boy standart sapma skorlarında 12 ve 24 ay sonra istatistiksel olarak anlamlı (fakat klinik anlamlılığı belirsiz) bir azalma bildirilmiştir. İmatinib tedavisi görmekte olan çocuklarda büyümenin yakından izlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.8).

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, sakinavir, telaprevir, nelfinavir ve boseprevir gibi proteaz inhibitörleri; ketokonazol, itraconazol, posakonazol ve varikonazol gibi azol antifungal ajanlar; eritromisin, klaritromisin ve telitromisin gibi belirli makrolidler) metabolizmayı azaltabilir ve imatinib konsantrasyonlarını artırabilirler. Sağlıklı deneklere tek doz ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında,

imatiniibe maruz kalma durumunda anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır (imatiniibin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %26 ve %40 artmıştır). GLİVON, CYP3A4 izoziminin inhibitörleri ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.

İmatiniibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

CYP3A4 aktivitesini indükleyen maddeler (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fosfenitoin, pirimidon ya da St. John's Wort olarak da bilinen *Hypericum perforatum* ile eşzamanlı uygulama GLİVON'a maruz kalmayı azaltabilir. Sağlıklı 14 gönüllünün 8 gün boyunca günde 600 mg rifampisin kullanmasından sonra verilen, 400 miligramlık tek doz imatinib, oral doz klirensini 3,8 kat artırmıştır (%90 güven aralığı 3,5-4,5). Bu artış, ortalama pik plazma konsantrasyonu (C_{maks}), plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (EAA(0-24 ssat) ve EAA(0-∞)) 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. İmatiniib için plazma EAA değeri, AEİ'ler kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında %73 oranında azalmıştır. Yayımlanmış iki çalışmada, imatinib ve St. John's Wort 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.

GLİVON ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar:

İmatiniib, simvastatinin (CYP3A4 substratı) ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2 ve 3,5 kat artırmaktadır ve bu durum CYP3A4'ün imatinib tarafından inhibe edildiğini göstermektedir. Bu nedenle GLİVON, dar bir terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratlarıyla (örn. siklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, dosetaksel, kinidin) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. GLİVON, CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçların da plazma konsantrasyonunu artırabilir (örn. triazolo-benzodiazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, örn. statinler, vs.).

İmatiniib 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]). İmatiniib, 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.

İmatiniib *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 imatinib ve parasetamol eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin kullanan tiroidektomi hastalarında imatinib 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, imatinibin kombinasyonda kullanımı özel dikkat gerektirmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

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. GLİVON, 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, GLİVON kullanan anneler bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İmatinib alan erkek hastalarda ilacın erkek fertilitesi ve spermatogenezi üzerindeki etkileri ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. GLİVON tedavisi gören ve fertilitate 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 karmaşıklıklaştırmacı 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. GIST çalışmasında ilaç, hastaların %4'üne ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle kesilmiştir.

İki istisna haricinde advers reaksiyonlar tüm endikasyonlarda benzer olmuştur. GIST ile karşılaştırıldığında KML hastalarında daha fazla miyelosüpresyon görülmüştür, bu durum olasılıkla altta yatan hastalık ile ilişkilidir. Rezekte edilemeyen ve/veya metastatik GIST'li hastalarda yürütülen bir çalışmada 7 (%5) hasta CTC derece 3/4 GI kanamalar (3 hasta), tümör içi kanamalar (3 hasta) ya da ikisini birden (1 hasta) yaşamıştır. GI tümör bölgeleri GI kanamaların kaynağı olmuş olabilir (bkz. bölüm 4.4). GI ve tümör kanamaları ciddi ve bazen ölümcül olabilmektedir. Her iki endikasyonda en sık bildirilen (\geq %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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Aşağıda bildirilen advers reaksiyonlar ve sıklıkları, KML ve GIST için yürütülen çalışmalara dayanmaktadır.

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
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, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi
Seyrek: Hiperkalemi, hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı²
Yaygın: Göz karaması, 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: Vitroz kanama*

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı

Kardiyak hastalıkları

Yaygın olmayan: Palpitasyonlar , taşikardi, konjestif kalp yetmezliği³, pulmoner ödem
Seyrek: Aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arest, miyokart enfarktüsü, angina pectoris, perikardiyal efüzyon
Bilinmiyor: Perikardit*, kalp tamponadı*

Vasküler hastalıkları⁴

Yaygın: Al basması, kanama
Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hematoma, subdural hematoma, periferik soğukluk, hipotansiyon, Raynaud fenomeni
Bilinmiyor: Tromboz/emboli*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Dispne, burun kanaması, öksürük
Yaygın olmayan: Plevral efüzyon⁵, faringolaringeal ağrı, farenjit
Seyrek: Plevra ağrısı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama
Bilinmiyor: Akut respiratuvar yetmezlik¹¹*, interstisyel akciğer hastalığı*

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, karın ağrısı⁶
Yaygın: Aşırı miktarda barsak gazları, karında gerilme, gastro-özofageal reflü, kabızlık, ağız kuruması, gastrit
Yaygın olmayan: Stomatit, ağız ülserasyonu, gastrointestinal kanama⁷, 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-bilier hastalıkları

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış
Yaygın olmayan: Hiperbilirubinemi, hepatit, sarılık
Seyrek: Karaciğer yetmezliği⁸, 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, ekfoliyatif dermatit, tırnak kırılması, folikülit, peteşiler, psoriasis, purpura, deride hiperpigmentasyon, büllöz erupsiyonlar
Seyrek: Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's hastalığı), tırnakta renk kaybı, anjiyonötik 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)*, psödoporfiri*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Kas spazmları ve krampları, miyalji⁹, artralji, kemik ağrısı¹⁰ 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 hastalıkları

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

*Imatinib 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 Transforme KML hastalarında ve GIST hastalarında en sık pnömoni bildirilmiştir.

² GIST hastalarında en sık baş ağrısı görülmüştür.

³ Bir hasta yılı esasında, konjestif kalp yetmezliği de dahil olmak üzere kardiyak olaylar transforme KML hastalarında kronik KML hastalarından daha sık gözlemlenmiştir.

⁴ GIST hastalarında en sık kızarma görülmüştür; GIST ve transforme KML (KML-AF ve KML-BK) hastalarında en sık görülen ise kanamadır (hematom, hemoraji).

⁵ Plevral efüzyon GIST hastalarında ve transforme KML (KML- AF ve KML- BK) hastalarında kronik KML hastalarından daha yaygın olarak bildirilmiştir.

^{6/7} Abdominal ağrı ve gastrointestinal kanama en sık GIST hastalarında görülmüştür.

⁸ Bazı ölümcül hepatik yetmezlik ve hepatik nekroz vakaları bildirilmiştir.

⁹ Pazarlama sonrasında, imatinib ile tedavi sırasında veya bırakılmasından sonra müskuloskeletal ağrı gözlenmiştir.

¹⁰ KML hastalarında kas iskelet ağrısı ve ilişkili olaylar GIST hastalarından çok daha sık gözlemlenmiştir.

¹¹ İleri evrede hastalığı, ağır enfeksiyonları, şiddetli nötropenisi ve diğer ciddi eşlik eden rahatsızlıkları olan hastalarda fatal vakalar 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 seyreklerdir. 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 imatinib 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.

Rezeke edilemeyen ya da metastatik malign GIST (çalışma B2222) bulunan hastalarda, sırasıyla hastaların %5,4 ve %0,7'sinde evre 3 ve 4 anemi bildirilmiştir ve bu durum en azından bazı hastalarda gastrointestinal ya da intra-tümöral kanamayla ilişkili olabilir. Sırasıyla hastaların %7,5 ve %2,7'sinde evre 3 ve 4 nötropeni ve hastaların %0,7'sinde evre 3 trombositopeni görülmüştür. Hiçbir hastada evre 4 trombositopeni gelişmemiştir. Özellikle tedavinin ilk 6 haftasında beyaz kan hücresi ve nötrofil sayılarında azalmalar ortaya çıkmış, bu değerler daha sonra nispeten sabit kalmıştır.

Biyokimya

KML hastalarında transaminazlarda ($< \%5$) ya da bilirubinde ($< \%1$) ciddi artışlar 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. GIST hastalarının (çalışma B2222) %6,8'inde 3. veya 4. evre SGPT (serum glutamik piruvik transferaz); %4,8'inde 3. veya 4. evre SGOT (serum glutamik oksaloasetik transferaz) yükselmeleri kaydedilmiş; bilirubin düzeyi yükselen hastaların oranı %3'ün altında kalmıştır.

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

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Hepatit B reaktivasyonu

BCR-ABL TKI'lerle ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalarda, karaciğer nakliyle veya ölümle 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. GLİVON 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: Antineoplastik ajan, 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 (Stem cell factor - SCF) reseptörü, diskoidin etki bölgesine ait 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*, 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 KML 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 hücrel olayları inhibe eder. *In vitro* olarak, imatinib, aktive edici bir KIT mutasyonunu ekspres eden GIST hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ve apoptozu uyarır. 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 ortanca 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) ortanca ilk seçenek tedavi süresi imatinib grubunda 82, IFN (kombinasyon) grubunda 8 aydır. İmatinib ile ortanca ikinci seçenek 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 seçenek olarak imatinib alan hastalarda dağıtılan ortalama günlük doz 406±76 mg'dir. 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 (%)	50,2	9,6
24 aydaki majör yanıt (%)	70,2	25
84 aydaki majör 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 x10⁹/L, trombosit sayısı < 450 x10⁹/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 kriptaz polimeraz zincir reaksiyonuyla ölçülen Bcr-Abl transkriptlerinin periferik kanda, başlangıç düzeyine göre en az 3 log azalması.

Birinci basamak tedavide tam hematolojik yanıt, majör sitogenetik yanıt ve tam sitogenetik yanıt oranları, son muayene tarihinde yanıtsızlıkların sansürlendiği Kaplan-Meier yaklaşımı kullanılarak hesaplanmıştır. Bu yaklaşım kullanıldığında, imatinib ile birinci basamak tedavi için hesaplanan kümülatif yanıt oranları 12 aylık tedaviden 84 aylık tedaviye şu şekilde düzelme göstermiştir: THY %96,4'ten %98,4'e ve TSY %69,5'ten %87,2'ye.

7 yıllık takipte, imatinib grubunda 93 (%16,8) olay olmuştur: 37 (%6,7) hızlanmış faz/blastik kriz (AF/BK) ilerleme, 31 (%5,6) major 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.

İmatinib tedavisindeki hastalarda sitogenetik yanıt ve moleküler yanıt derecesi, uzun dönem sonuçlar üzerinde açık bir etkiye sahip olmuştur. 12 ayda TSY'si (KSY) olan hastaların tahmini %96'sında (%93) akselere faza/blast krizine progresyon olmazken 12 ayda MSY'si olmayan hastaların sadece %81'inde 84 ayda ilerlemiş KML'ye progresyon olmadığı görülmüştür (genel p<0,001, TSY ile KSY arasında p=0,25). 12 ayda Bcr-Abl transkriptlerinde en az 3 logaritmalık azalması olan hastalarda akselere faza/blast krizine progresyonsuz kalma olasılığı 84 ayda %99 bulunmuştur. 18 aylık dönüm noktası analizine dayanılarak benzer bulgular tespit edilmiştir.

Bu çalışmada günde 400 mg'dan 600 mg'a, ardından günde 600 mg'dan 800 mg'a doz artırımlarına izin verilmiştir. 42 aylık izlem sonrasında 11 hasta sitogenetik yanıtlarında doğrulanmış bir kayıp (4 hafta içinde) deneyimlemiştir. Bu 11 hastanın 4'ünde doz günde 800 mg'a artırılmış olup hastaların 2'si sitogenetik yanıtı tekrar elde etmiş (1'inde kısmi, 1'inde tam; tam yanıt elde eden ayrıca moleküler yanıt da ulaşmıştır), diğer yandan dozları artırılmayan 7 hastanın sadece biri tam sitogenetik yanıtı tekrar elde etmiştir. Doz artırımı öncesindeki hasta popülasyonu (n=551) ile karşılaştırıldığında, dozun günde 800 mg'a yükseltildiği 40 hastada bazı advers reaksiyonların yüzdesi daha yüksek olmuştur. Daha sık görülen advers reaksiyonlar gastrointestinal hemorajileri, konjonktivit ve transaminazlar veya bilirubinde yükselmeyi içermiştir. Diğer advers olaylar daha düşük ya da eşit sıklıkla bildirilmiştir.

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 yanıt artı kısmi yanıt, kemik iliğinde %0 ila %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 ulaşmıştır.

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 düzelmenin 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 medyan hastalısız 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 kullanmış olanlara 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 (38,62-47,2)	%20 (11,3-21,0)	%7 (0,6-4,4)
Kısmi	%12	%7	%8

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

THY: çalışma 0110 [kandaki WBC <10 x10⁹/L, trombosit sayısı <450 x10⁹/L, miyelosit + metamiyelosit <5%; kanda blast veya promiyelosit yok; bazofiller < %20, kemik iliği dışında hastalık yok] ve çalışma 0102 ve 0109 [ANC≥1,5 x10⁹/L, trombosit sayısı ≥100 x10⁹/L, kanda blast hücreci yok, BM blast hücreci oranı <%5 ve BM dışında hastalık yok]

NEL: THY ile aynı kriterler; yalnızca ANC ≥1 x10⁹/L ve trombosit sayısı ≥20 x10⁹/L (çalışma 0102 ve 0109'da)

RTC: BM ve PB blast hücreci oranı <%15; PM ve PB blast hücreci + 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, hastalısız 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 hastalısız 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'luk 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;

	Dokсорubisin 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: siklofosfamid; 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 imatinibe sürekli günlük maruziyet, imatinibsiz standart kemoterapinin uygulandığı tarihsel kontrollerle (n=120) karşılaştırıldığında 4 yıllık olaysız sağkalımı (EFS) artırmıştır (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 dahil 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 ortanca 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.

Rezeke edilemeyen ya da metastatik GIST'de yapılan klinik çalışmalar

Rezektabl olmayan veya metastatik malign gastrointestinal stromal tümörleri (GIST) olan hastalarda faz II, açık etiketli, randomize, kontrolsüz çok uluslu bir çalışma yürütülmüştür. Bu çalışmaya 147 hasta kaydedilmiş ve 36 ay boyunca günde bir kez oral olarak 400 mg veya 600 mg kullanımına randomize edilmiştir. Bu hastalar 18 ila 63 yaşında olup, rezektabl olmayan ve/veya metastatik Kit-pozitif malign GIST patolojik tanısına sahiptir. İmmünohistokimya Kit antikoru ile (A-4502, tavşan poliklonal antiserumu, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) antijen geri kazanımı sonrası avidin-biotin-peroksidaz kompleksi yöntemi ile analize göre rutin olarak yürütülmüştür.

Birincil etkililik kanıtı objektif yanıt oranlarını temel almıştır. Tümörlerin en az bir hastalık bölgesinde ölçülebilir olması gerekmiş olup, yanıt karakterizasyonu Güneybatı Onkoloji Grubu (SWOG) kriterlerini temel almıştır. Bulgular Tablo 5'te sunulmaktadır.

Tablo 5 STIB2222 kodlu GIST çalışmasında en iyi tümör yanıtı

Yanıtlar	Tüm dozlar (n=147)
	n (%)
Tam yanıt	1 (0,7)
Kısmi yanıt	98 (66,7)
Stabil hastalık	23 (15,6)
İlerleyici hastalık	18 (12,2)
Değerlendirilemeyen	5 (3,4)
Bilinmeyen	2 (1,4)

İki doz grubu arasında yanıt oranları bakımından farklılıklar söz konusu olmamıştır. Ara analiz tarihinde önemli sayıda stabil hastalığa sahip hasta, daha uzun süreli tedavi ile kısmi yanıtı ulaşmıştır (medyan takip süresi 31 ay). Yanıt kadar geçen medyan süre 13 hafta olmuştur (%95 GA 12-23). Yanıt veren olgularda tedavi başarısızlığına kadar geçen medyan süre 122 hafta (%95 GA 106-147), genel çalışma popülasyonunda ise 84 hafta (%95 GA 71-109) bulunmuştur. Medyan genel sağkalım noktasına ulaşamamıştır. 36 aylık izlem sonrasında Kaplan-Meier sağkalım tahmini %68'dir.

İki klinik çalışmada (çalışma B2222 ve gruplar arası çalışma S0033), günlük imatinib dozu, 400 mg veya 600 mg daha düşük günlük dozlarında progrese olan hastalarda 800 mg'a yükseltilmiştir. Doz, toplam 103 hastada 800 mg'a çıkarılmıştır; doz yükseltildikten sonra 6 hasta kısmi yanıt ve 21 hasta hastalık stabilizasyonuna ulaşarak %26'lık genel klinik yanıt sonucunu vermiştir. Eldeki güvenilirlik verilerinden yola çıkılarak, 400 mg veya 600 mg daha düşük günlük dozlarında progrese olan hastalarda dozun günde 800 mg'a çıkarılmasının, imatinibin güvenilirlik profilini etkilemediği görülmektedir.

Adjuvan GIST için klinik çalışmalar

Adjuvan tedavi koşullarında imatinib, 773 hasta ile yürütülen çok merkezli, çift kör, uzun süreli, plasebo kontrollü bir faz III çalışmada (Z9001) araştırılmıştır. Bu hastaların yaşları 18-91 aralığında olmuştur. İmmünohistokimya ile KIT proteini eksprese eden primer GIST yönünde histolojik tanısı bulunan ve en geniş yerinde ≥ 3 mm tümör büyüklüğüne sahip olan, çalışmaya kayıt öncesindeki 14-70 gün içerisinde primer GIST'i tam gross rezeksiyon ile alınan hastalar dahil edilmiştir. Primer GIST rezeke edildikten sonra hastalar şu iki koldan birine randomize edilmiştir: bir yıl süreyle imatinib 400 mg/gün veya plasebo.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası, randomizasyon tarihinden rekürensse ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre şeklinde tanımlanan rekürensiz sağkalım (RFS) olmuştur.

İmatinib RFS'de anlamlı uzama sağlamış, imatinib grubunda hastaların %75'i 38. ayda rekürensiz iken plasebo grubundaki hastaların %75'i 20. ayda rekürensiz kalmıştır (sırasıyla %95 GA [30-hesaplanamaz]; [14-hesaplanamaz]); (tehlike oranı = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Bir yıl sonunda genel RFS, plasebo (%82,3) karşısında imatinib için anlamlı düzeyde daha iyi bulunmuştur (%97,7) ($p < 0,0001$). Bu şekilde rekürens riski plaseboya oranla %89 azaltılmıştır (tehlike oranı = 0,113 [0,049-0,264]).

Primer GIST'lerine yönelik ameliyatları sonrasında hastalardaki rekürens riski, şu prognoz faktörleri esas alınarak retrospektif şekilde değerlendirilmiştir: tümör büyüklüğü, mitotik indeks, tümör yeri. Mitotik indeks verileri, tedavi amaçlı (ITT) popülasyonu oluşturan 713 hastanın 556'sı için mevcut idi. Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP) risk sınıflandırmalarına göre yapılan alt grup analizlerinin sonuçları Tablo 6'da gösterilmektedir. Düşük ve çok düşük risk gruplarında herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Genel bir sağkalım faydası gözlenmemiştir.

Tablo 6 NIH ve AFIP risk sınıflandırmasına göre Z9001 deneyi RFS analiz özeti

Risk Kriteri	Risk Seviyesi	Hasta yüzdesi (%)	Olay sayısı/ Hasta sayısı	Genel tehlike oranı (95% CI)*	RFS oranları (%)	
			İmatinib Plasebo'ya karşı		12 aylık	24 aylık
NIH	Düşük	29,5	0/86'e karşı 2/90	NE.	100'e karşı 98,7	100'e karşı 95,5
	Orta	25,7	4/75'e karşı 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100'e karşı 94.8	97.8'e karşı 89.5
	Yüksek	44,8	21/140'e karşı 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8'e karşı 64.0	80.7'ye karşı 46.6
AFIP	Çok düşük	20,7	0/52'e karşı 2/63	NE.	100'e karşı 98.1	100'e karşı 93.0
	Düşük	25,0	2/70'e karşı 0/69	NE.	100'e karşı 100	97,8'e karşı 100
	Orta	24,6	2/70'e karşı 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9'a karşı 90,8	97,9'a karşı 73,3
	Yüksek	29,7	16/84'e karşı 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7'ye karşı 56,1	79,9'a karşı 41,5

*Full takip periyodu- NE-Tahmin edilebilir değil

İkinci bir çok merkezli, açık etiketli faz III çalışmada (SSG XVIII/AIO), cerrahi GIST rezeksiyonu sonrasında olan ve aşağıdaki durumlardan birinin bulunduğu hastalarda 400 mg/gün imatinib ile 36 ay karşısında 12 aylık tedavi karşılaştırılmıştır: tümör çapı > 5 cm ve mitotik sayım > 5/50 yüksek güç alanı (HPF); veya tümör çapı > 10 cm ve herhangi bir mitotik sayım veya mitotik sayımı > 10/50 HPF olan herhangi bir büyüklükteki tümör ya da periton boşluğuna doğru rüptüre olan tümörler. Toplam 397 hastadan olur alınmış ve bu hastalar çalışmaya randomize edilmiştir (199 hasta 12 ay kolunda ve 198 hasta 36 ay kolunda) medyan yaş 61 idi [aralık 22 ila 84 yaş]). Medyan takip süresi 54 ay olup (randomizasyondan veri kesme tarihine kadar) ilk hastanın randomize edilışinden veri kesme tarihine kadar geçen medyan süre 83 aydır.

Çalışmanın birincil sonlanma noktası, randomizasyon tarihinden nükse ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre şeklinde tanımlanan nüksüz sağkalım (RFS) olmuştur.

36 aylık imatinib tedavisi, 12 aylık imatinib tedavisi ile karşılaştırıldığında RFS'de anlamlı ölçüde uzama sağlamıştır (genel tehlike oranı (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Tablo 7, Şekil 1).

Buna ek olarak, 36 aylık imatinib tedavisi, 12 aylık imatinib tedavisi ile karşılaştırıldığında genel sağkalım (OS) süresini anlamlı ölçüde uzatmıştır (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tablo 7, şekil 2).

Daha uzun süreli tedavi (> 36 ay) yeni rekürenslerin oluşumunu geciktirebilmektedir; ancak, bu bulgunun genel sağkalım üzerindeki etkisi halen bilinmemektedir.

Toplam ölüm sayısı 12 aylık tedavi kolu için 25 ve 36 aylık tedavi kolu için 12 şeklinde olmuştur.

İmatinib ile 36 ay süreli tedavi, ITT analizinde, yani tüm çalışma popülasyonun dahil edildiği analizde, 12 aylık tedaviden daha üstün bulunmuştur. Mutasyon tipine göre yapılan planlı bir alt grup analizinde, ekson 11 mutasyonları olan hastalarda 36 aylık

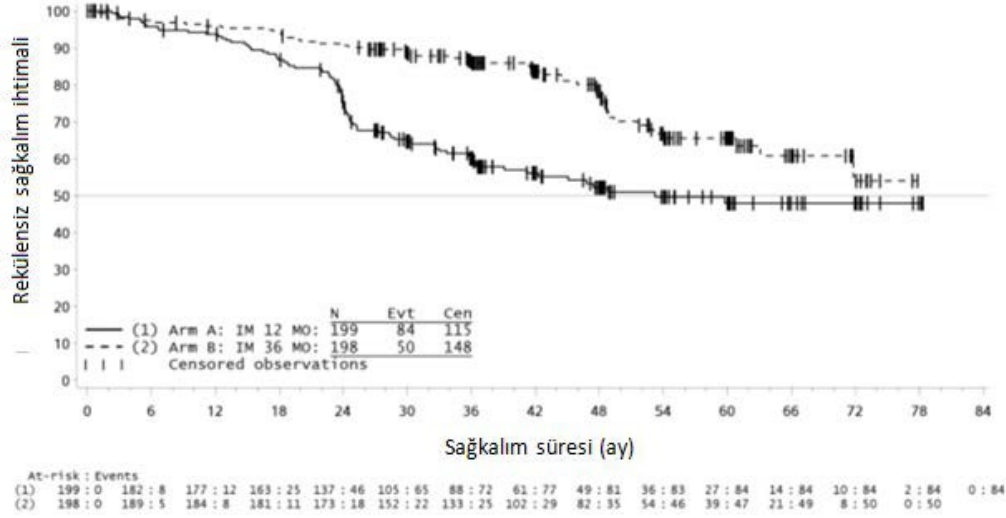
tedavide RFS için tehlike oranı 0.35 olmuştur [%95 GA: 0.22, 0.56].

Gözlemlenen olay sayısının düşük olması sebebiyle, daha az yaygın olan mutasyon alt grupları için herhangi bir sonuç çıkartılamamaktadır.

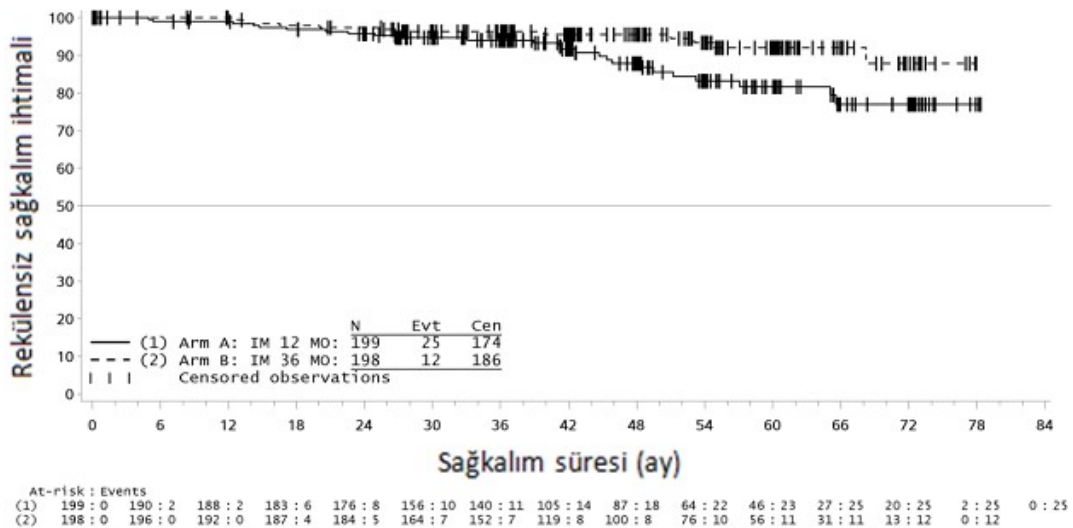
Tablo 7 12 aylık ve 36 aylık İmatinib Tedavisi (SSGXVIII/AIO Çalışması)

	12 aylık tedavi kolu	36 aylık tedavi kolu
RFS	%(GA)	%(GA)
12 ay	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 ay	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94)
36 ay	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 ay	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 ay	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Sağkalım		
36 ay	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 ay	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 ay	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Şekil 1 Primer rekürensiz sağkalım sonlanım noktası için Kaplan-Meier tahminleri (ITT popülasyonu)



Şekil 2 Genel sağkalım için Kaplan-Meier tahminleri (ITT popülasyonu)



A month is defined as (365.25/12) days
vob/CST1571J/CST1571BF103/report/pgm_eff/foskm.sas-09MAY11:09:42 - Draft Version

(Cut-off 31DEC2010)

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Çeşitli derecelerde (hafif, orta şiddette veya şiddetli; karaciğer fonksiyon bozukluğunun sınıflandırılması için bkz. Tablo 8) 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 miligramla güvenle yükseltilebileceğini göstermiştir (bkz. bölüm 4.2, 4.4, 4.8 ve 5.2)

Tablo 8 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 üst sınırı;

AST, serum glutamik oksaloasetik transferaz

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen klinik çalışmalar

Değişen derecelerde (hafif, orta ve şiddetli - böbrek fonksiyonu sınıflandırması için bkz. aşağıda Tablo 9) 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 bir 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'lik başlangıç dozu ile tedavi uygulanabilmektedir. Ancak, bu hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Tolere edilememesi halinde doz azaltılabilir ya da etki görülmemesi halinde doz artırabilir arttırılabilir (bkz. bölüm 4.2, 4.4, ve 5.2).

Tablo 9 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 Klirensi

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel 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.

In 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.

In 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, imatinibin $t_{1/2}$ 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 farmakokinetiği

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 klirensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 50 kg ağırlığındaki bir kişide klirensin 8,5 l/s, olması beklenirken, 100 kg ağırlığındaki bir kişideki klirens 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.

GIST hastalarında farmakokinetik

GIST hastalarında kararlı durum maruziyeti, aynı dozajda (400 mg/gün) KML hastaları için gözlenenenden 1,5 kat daha yüksek olmuştur. GIST hastalarındaki ön popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, üç değişkenin (albümin, WBC ve bilirubin) imatinib farmakokinetiği ile anlamlı ilişkiye sahip olduğu bulunmuştur. Daha düşük albümin değerleri daha düşük klirens (CL/f) sebep olmuş ve daha yüksek WBC düzeyleri CL/f azalmasına neden olmuştur. Ancak bu ilişkiler, doz ayarlamasını gerektirecek ölçüde anlamlı şekilde ön plana çıkmamıştır. Bu hasta popülasyonunda hepatik metastazların varlığı potansiyel olarak karaciğer yetmezliğine ve azalmış metabolizmaya yol açabilir.

Çocuklarda farmakokinetik

Bir Faz I ve Faz II çalışmasında oral imatinib, pediyatrik 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 klirensi 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 klirensi 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 hamsteri 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 fertilité 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 ile 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 süttten 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 ≥ 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 insan günlük maruziyetinin 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) 30 mg/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 oluşturmaz.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

PanExcea MHC 300 G (Mikrokristalin selüloz, krospovidon ve hidrokispropilmetilselüloz)
Krospovidon (Kollidon CL-F)
Kolloidal silikon dioksit
Talk
Magnezyum stearat
Krospovidon (Kollidon CL-SF)
Hypromellose
Titanyum dioksit
Sarı demiroksit
Siyah demiroksit
Polietilen Glikol/Macrogol
Kırmızı demiroksit

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Şeffaf PVC/PE/PVDC/Al blister
Kutuda, 60 veya 120 film kaplı tabletlik ambalajlarda bulunur.

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

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: 0 216 633 00 00
Fax: 0 216 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2015/373

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ