

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMAVEC 400 mg Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde :

Her bir kapsülde 400 mg imatinibe eşdeğer miktarda imatinib mesilat bulunmaktadır.

Yardımcı madde :

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

0 no.lu fildişi opak/fildişi opak kapsüllerde sarı renkli toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

İMAVEC;

- 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,
- Yeni tanı konulmuş Philadelphia kromozomu pozitif lenfoblastik lösemi (Ph+ALL) hastalarında klinik yararı gösterilmiş çoklu ilaçlı kemoterapi şemaları ile kombine olarak remisyon indüksiyonu amacıyla,
- Relaps-refrakter Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ALL) hastalarında klinik yararı gösterilmiş çoklu ilaçlı kemoterapi şemaları ile kombine olarak remisyon indüksiyonu amacıyla,
- FIP1L1-PDGFRα füzyon geni laboratuvar incelemeleriyle gösterilen hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında kullanılabilir.

İMAVEC'in etkinliği KML vakalarındaki bir bütün olarak hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları ve hastalısız sağ kalım süresi ve Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL) vakalarındaki hematolojik ve sitogenetik sağ kalım oranları göz önünde tutularak değerlendirilmektedir. Sağ kalım süresinin uzadığını gösteren, kontrol grubuna yer verilerek yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, hematolojik malign hastalıklar ve malign sarkomları bulunan hastaların tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Gastrointestinal tahriş riskinin en aza indirgenmesi için reçetelenen doz yemek sırasında ve büyük bir bardak suyla yutulmalıdır. 400 veya 600 miligramlık dozlar günde bir defada, 800 miligramlık doz ise 400 miligramlık dozlar halinde bir sabah ve bir akşam olmak üzere iki bölümde alınmalıdır.

Kapsülleri yutamayan hastalarda kapsül içeriği bir bardak su veya elma suyu içerisinde çözdürülebilir. İhtiyaç duyulan sayıda kapsülün içeriği, uygun hacimde içeceğin (100 miligramlık kapsül için yaklaşık 50, 200 miligramlık kapsül için yaklaşık 400 mL) içerisine konarak bir kaşıkla karıştırılır. Meydana gelen süspansiyon, kapsül içeriği tam olarak çözüldükten sonra derhal içilmelidir.

Kronik Miyeloid Lösemi (KML) pozolojisi

Kronik fazda KML'li hastalar için önerilen İMAVEC dozu 400 mg/gün, akselere ya da blastik fazda olanlar için önerilen doz ise 600 mg/gün'dür. Tedavi, hastaya yarar sağladığı sürece devam ettirilmelidir.

Klinik çalışmalarda imatinib tedavisi hastalık ilerleyene kadar devam etmiştir. Sitogenetik yanıt alındıktan sonra tedavinin durdurulmasının etkileri araştırılmamıştır.

İlaç kullanımıyla ilişkili ciddi advers etki ve ağır lösemiyle ilişkili olmayan nötropeni veya trombositopeni gelişmemiş olması koşuluyla, hastalığın ilerlemesi (herhangi bir zamanda), en az 3 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt alınamaması, 12 aylık tedaviye rağmen sitogenetik yanıt elde edilmemesi veya daha önce elde edilmiş olan hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybolması gibi durumlarda; hastalığı kronik fazda olanlarda dozun 400 mg'dan 600 mg veya 800 mg'a yükseltilmesi, ya da hastalığı akselere veya blast fazında bulunanlarda dozun 600 mg'dan maksimum 800 mg günlük doza yükseltilmesi düşünülebilir. Advers reaksiyon insidansının daha yüksek dozlarda artma ihtimali akılda tutulmalı ve uygulanan dozun yükseltildiği hastalar yakından takip edilmelidir.

Çocuklardaki KML pozolojisi

Çocuklardaki KML pozolojisi vücut yüzey alanına göre, mg/m² olarak hesaplanmaktadır. Yeni tanı konmuş Ph+ KML vakalarında önerilen günlük doz 340 mg/m² 'dir (toplam doz 600 mg'ı geçmemelidir). Kök hücre transplantasyonu ardından yineleyen ya da interferon alfa tedavisine dirençli kronik fazda Ph+ KML vakalarında önerilen günlük doz sırasıyla günde 260 mg/m²'dir. Günlük doz, 1 defada ya da biri sabah, diğeri akşam olmak üzere 2 defada verilebilir. Doz önerileri şimdilik, az sayıdaki pediatrik hastada kazanılan tecrübeyi temel almaktadır (bkz. Farmakodinamik özellikler ve Farmakokinetik özellikler). İMAVEC'in 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması konusunda herhangi bir tecrübe mevcut değildir.

İlaç kullanımıyla ilişkili ciddi advers etki ve lösemiyle ilişkili olmayan ağır nötropeni veya trombositopeni gelişmemiş olması koşuluyla, hastalığın ilerlemesi (herhangi bir zamanda), en az 3 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt alınamaması, 12 aylık tedaviye rağmen sitogenetik yanıt elde edilmemesi veya daha önce elde edilmiş olan hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybolması gibi durumlarda; günlük dozun 340 mg/m² den 570 mg/m² ye yükseltilmesi düşünülebilir. Advers reaksiyon insidansının daha yüksek dozlarda artma ihtimali akılda tutulmalı ve uygulanan dozun yükseltildiği hastalar yakından takip edilmelidir.

Philadelphia kromozomu pozitif, akut lenfoblastik lösemi (Ph+ ALL) pozolojisi

Ph+ ALL hastalarında önerilen İMAVEC dozu, 600 mg/gün'dür. Bu hastalıkta hematoloji uzmanları tarafından tedavi tüm fazlar boyunca kontrol etmelidir. Tedavi Programı: Mevcut verilere dayanarak, yeni tanı konulmuş Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemili (Ph+ ALL) yetişkin hastalarda kemoterapinin başlangıç, destek ve idame fazında kemoterapi ile kombine olarak günlük 600 mg dozda uygulanan İMAVEC'in etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir. İMAVEC tedavisinin süresi seçilen tedavi programına göre değişebilir ancak genellikle tedaviden iyi bir sonuç alınana kadar devam ettirilir. Relaps-refrakter Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemili yetişkin (Ph+ALL) hastalarda 600 mg İMAVEC monoterapisi güvenilir ve etkilidir ve tedavi hastalık ilerleyene devam ettirilir.

Hipereozinofilik sendrom (HES) ve sistemik mastositoz pozolojisi

HES ve sistemik mastositoz hastalarında tavsiye edilen başlangıç dozu 100 mg/gün'dür. Eğer yeterli yanıt alınmazsa ve yan etkiler görülmezse doz 100 mg'dan 400 mg'a yükseltilebilir. Bu doz aşılmamalıdır. Tedavi hasta yarar sağladığı sürece devam etmelidir.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

İMAVEC kullanıldığında eğer ciddi hematolojik olmayan advers reaksiyon gelişirse, tedavi bu olay ortadan kalkıncaya kadar durdurulmalıdır. Daha sonra, olayın ciddiyetine göre tedavi uygun şekilde devam ettirilir. Eğer bilirubin, normal üst limitin (IULN) 3 mislini aşacak şekilde yükselirse ya da karaciğer transaminazlarında IULN değerinin 5 katından fazla artış olursa, İMAVEC, bilirubin düzeyleri < 1.5 x IULN ve transaminaz düzeyleri < 2.5 x IULN 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: Nötropeni ve trombositopeni için doz ayarlamaları

HES (başlangıç dozu 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L ve/veya Trombositler < 50 x 10 ⁹ /L	1. ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAVEC kesilir. 2. Önceki dozda tedaviye yeniden başlanır.
Kronik faz KMLHES (400 mg dozda)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L ve/veya Trombositler < 50 x 10 ⁹ /L	1. ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAVEC kesilir. 2. Önceki dozda tedaviye yeniden başlanır. 3. Hematolojik advers reaksiyonun yinelenmesi ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L ve/veya trombositler < 50 x 10 ⁹ /L) durumunda 1inci adım tekrarlanır ve MATENİL tedavisi 300 mg doza azaltılarak yeniden başlatılır.
Pediyatrik kronik faz KML (340 mg/m ² dozunda)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L ve/veya Trombositler < 50 x 10 ⁹ /L	1. ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAVEC kesilir. 2. Önceki dozda tedaviye yeniden başlanır. 3. Hematolojik advers reaksiyonun yinelenmesi (ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L ve/veya trombositler < 50 x 10 ⁹ /L) durumunda 1inci adım tekrarlanır ve İMAVEC tedavisi 260 mg/m ² doza azaltılarak yeniden başlatılır.
Akselere ve blast fazında KML ve Ph+ALL (başlangıç dozu 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L ve/veya Trombositler < 10 x 10 ⁹ /L	1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığını kontrol edilir (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lösemiye bağlı değil ise İMAVEC dozu 400 mg'a düşürülür. 3. Eğer sitopeni 2 hafta devam ederse, İMAVEC dozu 300 mg'a düşürülür. 4. Eğer sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemiyle ilişkili değil ise ANC ≥ 1,0 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 20 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAVEC durdurulur ve daha sonra 300 mg ile tedaviye başlanır.

Pediatrik akselere veblast fazında KML(başlangıç dozu 340mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x10 ⁹ /L ve/veya Trombositler <10 x10 ⁹ /L	1. Sitopenin lösemiye bağlı olup olmadığını kontrol edilir (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lösemiye bağlı değil ise İMAVEC dozu 260 mg/m ² 'ye düşürülür. 3. Eğer sitopeni 2 hafta devam ederse, İMAVEC dozu 200 mg/m ² 'ye düşürülür. 4. Eğer sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemiyle ilişkili değil ise ANC ≥1,0 x 10 ⁹ /L ve trombositler ≥20 x 10 ⁹ /L oluncaya kadar İMAVEC durdurulur ve daha sonra 200 mg/m ² ile tedaviye başlanır.
ANC= Tam nötrofil sayısı ^a en az 1 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan		

Pediatrik kullanım

İMAVEC'in 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı konusunda henüz çalışma bulunmamaktadır. Ph+ALL'li çocuk hastalarda deneyim sınırlıdır. HES'li çocuk hastalar ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

İmatinib, temel olarak karaciğer yoluyla metabolize olur. Hafif, orta şiddette veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara, önerilen minimal doz olan günlük 400 mg verilmelidir. Tolere edilemediği takdirde doz, kabul azaltılabilir (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu sınıflandırılması:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu

Hafif

Orta şiddetli

Şiddetli

AST herhangi bir değer

Karaciğer fonksiyon testleri

Toplam bilirubin: =1,5 ULN

AST: >ULN (toplam bilirubin >ULN ise normal veya <ULN olabilir.)

Toplam bilirubin: >1,5-3,0 ULN

AST: herhangi bir değer

Toplam bilirubin: >3-10 ULN

ULN: Normal üst limit

AST: Aspartat aminotransferaz

Böbrek yetmezliği

İmatinibin renal klerensi ihmal edilebilir düzeyde olduğundan böbrek yetmezliği olan hastalarda serbest imatinib klerensinde azalma görülmesi beklenmez. Hafif veya orta derecede böbrek fonksiyon bozukluğu olan (kreatinin klerensi= 20-59 ml/dk) hastalarda tedaviye önerilen minimum günlük doz olan 400 mg/gün ile başlanmalıdır. Her ne kadar çok sınırlı bilgi mevcutsa da ağır böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin klerensi ≤ 20 ml/dk) veya

diyaliz gören hastalarda da tedaviye aynı doz (400 mg) ile başlanabilir. Bununla birlikte bu hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Tolere edilemediğinde doz düşürülebilir veya yeterli etki görülmediğinde doz artırılabilir.

Yaşlı hastalar

İmatinibin farmakokinetik özellikleri spesifik olarak yaşlılarda çalışılmamıştır. Katılan hastaların %20'sinden fazlasının 65 ve daha yukarı yaşlarda olduğu klinik çalışmalarda, erişkin hastalarda yaşla ilişkili anlamlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir. Yaşlılarda, özel bir doz önerisi gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İmatinib ya da İMAVEC içeriğindeki, maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontraendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İmatinib, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında ilaç etkileşimleri görülebilir (bkz. bölüm 4.5). CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünler (örn., deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital ya da St. John's Wort diye de bilinen *Hypericum perforatum*) ile eşzamanlı kullanımı imatinib maruziyetini önemli ölçüde azaltıp, terapötik başarısızlık riskini potansiyel olarak arttırabilir. Bu nedenle, imatinib ve güçlü CYP3A4 indükleyicilerinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5). İmatinib ile tedavi sırasında levotroksin replasman tedavisi alan tiroidektomli hastalarda hipotiroidizm görülmüştür. Bu hastaların TSH seviyeleri yakından izlenmelidir. İmatinib büyük oranda karaciğerde metabolize olur ve sadece %13'ü böbrekler yolu ile atılır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu (hafif, orta şiddette ve şiddetli) olan hastalarda, periferik kan sayımları ve karaciğer enzimleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2, 4.8 ve 5.2). İmatinib, yüksek doz kemoterapi kürleriyle birlikte kullanıldığında ciddi hepatik reaksiyonlarda görülmüştür. İmatinib, karaciğer fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğu bilinen kemoterapi kürleriyle birlikte kullanılacaksa, karaciğer fonksiyonları dikkatle izlenmelidir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

İmatinib alan yeni tanısı konmuş KML hastalarının yaklaşık %2,5'inde ciddi sıvı retansiyonu (plevra efüzyonu, ödem, pulmoner ödem, asit, yüzeysel ödem) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalarda düzenli aralıklarla kilo kontrolü önerilir. Beklenmedik, ani kilo artışı görülmesi halinde dikkatle araştırılmalı ve gerektiğinde uygun destek tedavisi uygulanmalı ve terapötik önlemler alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda ve daha önceden kalp hastalığı öyküsü bulunanlarda bu olayların insidanslarının arttığı saptanmıştır. Kalp hastalığı ya da kalp yetmezliği açısından risk faktörleri bulunan hastalar dikkatle takip edilmeli, kalp yetmezliğini düşündüren belirti ve semptomları olan her hasta değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Kardiyak komplikasyonların geliştiği hipereozinofili sendromu (HES) olan hastalarda imatinib tedavisine başlanmasıyla, tek tük kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyon vakası bildirilmiştir. Bu durumun sistemik steroidler kullanılarak, dolaşımı destekleyen önlemler olarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak düzeltilebileceği bildirilmiştir. İmatinib tedavisiyle nadiren kardiyak advers olaylar bildirildiğinden HES/KEL hastalarında tedaviye başlanmadan önce yarar/risk değerlendirilmesi dikkatle yapılmalıdır. PDGFR geninde yeniden düzenlemelerle birlikte miyelodiplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD) yüksek eozinofil seviyeleriyle ilişkili olabilir. Bu nedenle HES'li

hastalarda ve eozinofil seviyeleri yüksek MDS/MPD'li hastalarda ekokardiyogram, serum troponin düzeyleri ölçülmeli ve kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirilmelidir. Bunlardan biri anormalse, tedavi başlangıcında imatinib ile birlikte 1-2 hafta boyunca 1-2 mg/kg dozda profilaktik sistemik steroid kullanılması ve hastanın kardiyoloji uzmanı tarafından takip edilmesi düşünülmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder. Bu miktar, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için bir risk oluşturmaz.

Laboratuvar testleri

İMAVEC ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında imatinib tedavisi, nötropeni ya da trombositopeni ilişkili bulunmuştur. Bununla birlikte, bu sitopenilerin ortaya çıkışı, hastalığın tedavi edildiği evreye bağlıdır ve kronik faz ile karşılaştırıldığında, akselere veya blastik fazda daha sık görülürler. Doz ve Kullanım şekli bölümünde önerildiği gibi İMAVEC tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir. İMAVEC alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalik fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir. Böbrek fonksiyonları normal olanlara kıyasla böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda muhtemelen bir imatinib bağlayan protein olan alfa-asid glikoprotein plazma seviyesindeki artış nedeniyle plazma imatinib maruziyeti artma eğilimi gösterir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda İMAVEC dikkatle uygulanmalıdır. Tolere edilemediği takdirde doz azaltılabilir.

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları bölümünde (bkz. bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli) önerildiği gibi bu laboratuvar anormalleri, İMAVEC ile tedavi kesilerek ve/veya dozu azaltılarak tedavi edilmelidir. İMAVEC ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli bir miktarda atılmazlar. Kreatinin klerensinin yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir ve yaş İMAVEC kinetiğini anlamlı olarak etkilememektedir. Bununla birlikte, böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarla yürütülmüş klinik çalışmaların olmaması nedeniyle doz ayarlamalarıyla ilgili özel öneriler verilememektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını arttıran ilaçlar:

Sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4 aktivitesini inhibe eden maddeler (örn. ketokonazol, itraconazol, eritromisin, klaritromisin) imatinib metabolizmasını azaltıp konsantrasyonlarını arttırabilirler. Sağlıklı gönüllülere tek doz ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, imatinib maruziyetinde anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır (imatinibin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %26 ve %40 artmıştır). İMAVEC, CYP3A4 inhibitörleri ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

CYP3A4 aktivitesini indükleyen maddeler metabolizmayı arttırabilir ve imatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilirler. CYP3A4 indüksiyonu yapan ilaçlarla (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital ya da St. John's Worth olarak da bilinen *Hypericum perforatum*) eşzamanlı uygulama İMAVEC maruziyetini azaltarak terapötik başarısızlık riskini artırır. Sağlıklı gönüllülere çoklu doz rifampin (600 mg) uygulamasını takiben tek doz 400 mg İMAVEC verildiğinde İMAVEC'in oral doz klerensinin 3,8 kat arttığı

ve bunun da ortalama C_{maks} EAA_{0-∞} değerlerinde (sırasıyla en az %54 ve %74) önemli ölçüde ($p < 0,05$) azalmaya neden olduğu görülmüştür. Rifampin veya CYP3A4 indüktörü diğer ilaçların kullanılmasına ihtiyaç olduğunda, enzim indüksiyon potansiyeli daha az olan, başka ilaçların kullanılması düşünülmelidir.

İMAVEC ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar

İmatinib, simvastatinin (CYP3A4 substratı) ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2 ve 3,5 kat arttırmaktadır ve bu durum CYP3A4'ün imatinib tarafından inhibe edildiğini göstermektedir. Bu nedenle İMAVEC, dar bir terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratlarıyla (örn. siklosporin ya da pimozid) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. İMAVEC, diğer CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların da plazma konsantrasyonunu arttırabilir (örn. triazolo-benzodiazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, örn. statinler, vs.). İmatinib, aynı zamanda in vitro olarak CYP2C9 ve CYP2C19 aktivitesini de inhibe etmektedir. Varfarin ile eşzamanlı uygulama sırasında protrombin zamanında (PZ) uzama gözlenmiştir. Kumarinler verildiğinde İMAVEC tedavisinin başında ve sonunda ve doz değiştirildiğinde kısa vadeli PZ takibi gereklidir. Alternatif olarak, düşük moleküler ağırlıklı heparin düşünülmelidir. İn vitro olarak, İMAVEC CYP3A4 aktivitesini etkileyen konsantrasyonların benzeri konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2D6 aktivitesini de inhibe etmektedir. Günde iki kere 400 mg imatinib uygulamasının CYP2D6 aracılı metoprolol metabolizması üzerinde inhibitör etki gösterdiği ve metoprololün C_{maks} ve EAA değerlerinin %23 oranında arttığı belirlenmiştir. CYP2D6 substratlarıyla birlikte verildiğinde imatinib dozunun ayarlanması gerekmeyeceği birlikte metoprolol gibi dar terapötik pencereye sahip substratlarla birlikte verildiğinde dikkatli olunması önerilir. Metoprolol ile tedavi edilen hastaların klinik olarak izlenmesi düşünülmelidir. İn vitro ortamda İMAVEC, parasetamolün in vitro O-glukuronidasyonunu inhibe eder (terapötik düzeylerdeki K_i değeri 58,5 mikromol/L). Levotroksin alan tiroidektomili hastalarda eş zamanlı olarak İMAVEC verildiğinde levotroksinin plazma maruziyeti azalabilir. Bu etkileşimin mekanizması bilinmemekle birlikte dikkatli olunması önerilmektedir.

Ph+ ALL hastalarında kemoterapi ile birlikte imatinib uygulamasına ilişkin klinik deneyim bulunmaktadır, fakat kemoterapi kürleri ile imatinib arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri iyi tanımlanmamıştır. İmatinibin advers etkilerinde (örn. hepatoksisite, miyelosüpresyon ve diğerleri) artış görülebilir ve L-asparaginaz ile birlikte kullanıldığında hepatotoksisitenin artabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle İMAVEC ile birlikte kullanıldığında özel önlem alınmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlara tedavi sırasında etkin bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilmektedir. İMAVEC, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda imatinib kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamakla birlikte hayvanlarda yapılan çalışmalarda reproduktif toksisite gözlenmiştir.

İMAVEC kesinlikle gerekli olmadıkça gebelikte kullanılmamalıdır. İMAVEC'in gebelikte kullanılması durumunda hastaya fetüs üzerindeki potansiyel riskler hakkında bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

Emziren iki annede yapılan çalışmalarda hem imatinib hem de aktif metabolitin insan sütüne geçebildiğini göstermiştir. Bir hastada süt-plazma oranı incelenmiş ve bu oranın imatinib için 0,5, metaboliti için ise 0,9 olduğu belirlenmiştir. İmatinib ve metabolitinin konsantrasyonu ve bebeğin günlük maksimum süt alımı göz önünde bulundurulduğunda toplam maruziyetin düşük olması (terapötik dozun yaklaşık %10'u) beklenmektedir. Bununla birlikte düşük dozda maruziyetin bebek üzerindeki etkileri bilinmediğinden İMAVEC tedavisi sırasında emzirilmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

İmatinibin sperm sayısı, fonksiyonu ve fertilite üzerine potansiyel etkisi çalışılmamıştır. İmatinibin sperm üzerindeki etkisi bilinmemektedir, dolayısıyla cinsel yönden aktif olan hem erkekler hem de kadınlar, tedavi süresince etkili doğum kontrol yöntemleri kullanmalıdırlar.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerine etkilerine ilişkin çalışma bulunmamakla birlikte, hastalara imatinib ile tedavi sırasında baş dönmesi ya da bulanık görme gibi istenmeyen etkiler görülebileceği bildirilmelidir. Bu nedenle, araba ya da araç kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

İlerlemiş evrede maligniteler bulunan hastalarda, altta yatan hastalığa bağlı semptomların çok çeşitli olması, hastalığın ilerlemesi ve beraberinde çok sayıda ilaç kullanılması nedeniyle advers olayların nedeninin saptanmasını zorlaştıran çeşitli yanıtıcı tıbbi koşullar bulunabilir. KML hastaların büyük bölümünde, herhangi bir zamanda advers olaylar gelişmiş, ancak bunların büyük bölümü hafif-orta şiddette olmuş; klinik çalışmalara ilaçla ilişkili advers olaylar nedeniyle devam edemeyen hastaların oranı yeni teşhis edilenlerde %2,4, interferon tedavisinin başarısız olduğu geç kronik faz vakalarında %4, interferon tedavisinin başarısız olduğu akselere faz vakalarında %4 ve interferon tedavisinin başarısız olduğu blastik faz vakalarında %5 olmuştur.

En sık bildirilen ilaçla ilişkili advers olaylar ($\geq\%10$) hafif bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, bitkinlik, miyalji, kas krampları ve döküntü olmuş, bunlar kolaylıkla tedavi edilmiştir. Yüzeysel ödemler, tüm çalışmaların ortak bir bulgusu olmuş, daha çok periorbital ya da alt ekstremitelerde şeklinde ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, bu ödemler nadiren ciddi olmuş, diüretiklerle, diğer destek tedavileriyle ya da bazı hastalarda İMAVEC dozu azaltılarak giderilmiştir.

İmatinib, Ph+ ALL hastalarında yüksek doz kemoterapiyle birlikte kullanıldığında, transaminaz ve bilirubin düzeylerinin yükselmesi şeklinde, geçici karaciğer toksisitesi gözlenmiştir.

Plevra efüzyonları, asit, pulmoner ödem ve yüzeysel ödemle birlikte ya da ödemsiz hızlı kilo alımı gibi çeşitli advers olaylar bütün olarak “sıvı tutulumu (retansiyonu)” şeklinde tanımlanabilir. Bu olaylar genellikle İMAVEC tedavisi kesilerek ve diüretiklerle ya da diğer uygun destek önlemleriyle tedavi edilebilir. Bununla birlikte, bu olayların çok azı ciddi ya da yaşamı tehdit eder nitelikte olabilir ve blast krizi olan bir hasta karmaşık bir plevra efüzyonu, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği klinik hikayesiyle ölmüştür. Pediatrik çalışmalarda, ilaç emniyetiyle ilgili hiçbir özel bulguyla karşılaşılmamıştır.

Advers etkiler sıklıklarına göre şu şekilde sıralanmıştır: Çok yaygın (> 1/10); yaygın (> 1/100 ila ≤ 1/100); yaygın olmayan (> 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İncelemeler

Çok yaygın: Kilo artışı

Yaygın: Kilo azalması

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin artması, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinin artması, kandaki laktat dehidrojenaz düzeyinin artması, kanda alkalın fosfataz artışı

Seyrek: Kan amilaz seviyesinin artması

Kardiyak bozukluklar

Yaygın olmayan: Palpitasyon, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner ödem

Seyrek: Aritmi, atriyal fibrilasyon, kalp durması, miyokard enfarktüsü, anjina pektoris, perikardiyal efüzyon

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni, anemi

Yaygın: Febril nötropeni, pansitopeni

Yaygın olmayan: Trombositemi, lenfopeni, kemik iliği depresyonu, eozinofili, lenfadenopati

Seyrek: Hemolitik anemi

Sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, tat duyusu bozuklukları, parestezi, hipoestezi

Yaygın olmayan: Migren, somnolans, senkop, periferik nöropati, bellek bozukluğu, siyatik, huzursuz bacak sendromu, titreme, beyin kanaması

Seyrek: Optik nevrit, kafa-içi basıncının artması, konvülsiyon

Göz bozuklukları

Yaygın: Göz kapağı ödemi, lakrimasyon artışı, konjunktival hemoraj, konjunktivit, göz kuruluğu, bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz iritasyonu, göz ağrısı, orbital ödem, skleral kanama, retina kanaması, blefarit, maküler ödem

Seyrek: Katarakt, glokom, papila ödemi

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması, duyma kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozukluklar

Yaygın: Burun kanaması, dispne, öksürük

Yaygın olmayan: Plevra efüzyonu², faringolaringeal ağrı, farenjit

Seyrek: Plöritik ağrı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama

Gastrointestinal bozukluklar

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

Yaygın: Gaz, abdominal distansiyon, gastro-özofageal reflü, kabızlık, ağız kuruluğu, gastrit

Yaygın olmayan: Stomatit, ağız ülseri, gastrointestinal kanama, geğirme, özofajit, asit, mide ülseri, hematemez, kilitiz, disfaji, pankreatit

Seyrek: Kolit, ileus, enflamatuvar barsak hastalığı

Renal ve üriner bozukluklar

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği, böbrek ağrısı, sık sık idrar yapmak, hematüri

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın: Periorbital ödem, dermatit/egzema/deri döküntüsü

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

Yaygın olmayan: Kontüzyon, püstüler döküntü, terlemede artış, ürtiker ekimoz, yaralanma eğiliminde artış, hipotrikoz, deride hiperpigmentasyon, deride hipopigmentasyon, eksfoliyatif dermatit, tırnak kırılması, follikülit, peteşi, sedef hastalığı, purpura, , büllöz döküntü

Seyrek: Akut febril nötrofilik dermatoz (Sweet's sendromu), tırnakların renk değiştirmesi, anjiyonörotik ödem, veziküler döküntü, eritema multiforme, akut jeneralize ekzantem püstülöz (AJEP), lökositoklastik vaskülit, Stevens-Johnson sendromu

Kas iskelet, bağ dokusu ve kemik bozuklukları

Çok yaygın: Kas spazmları ve krampları, miyaljiyi de kapsayan kas-iskelet ağrıları, artralji, kemik ağrısı

Yaygın: Eklemlerde şişme

Yaygın olmayan: Kaslarda ve eklemlerde sertlik

Seyrek: Kas zayıflığı, artirit, rabdomiyoliz/miyopati

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayanlar: Hipokalemi, iştah artışı, iştah azalması, hipofosfatemi, dehidrasyon, gut, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi

Seyrek: Hiperkalemi, hipomagnazemi.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Herpes simplex, herpes zoster, nazofarenjit, pnömoni³, sinüzit, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, grip, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, sepsis.

Seyrek: Fungal enfeksiyon

Vasküler bozukluklar⁴

Yaygın: Kızarma, hemoraji

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hematoma, periferik soğukluk, hipotansiyon, Reynaud's fenomeni.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları

Çok yaygın: Sıvı retansiyonu ve ödem, yorgunluk

Yaygın: Güçsüzlük, pireksi, anazarka, titreme, rigor

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, halsizlik

Hepato-biliyer bozukluklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın olmayan: Sarılık, hepatit, hiperbilirubinemi

Seyrek: Karaciğer yetmezliği⁵, karaciğer nekrozu

Üreme sistemi ve meme bozuklukları

Yaygın olmayan: Jinekomasti, memelerde büyüme, skrotum ödemi, menoraji, meme ucunda ağrı, cinsel disfonksiyon, adet düzensizliği, erektil disfonksiyon

Seyrek: Hemorajik, corpus luteum/hemorajik over kisti

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Depresyon, anksiyete, libido azalması

Seyrek: Konfüzyon

1Konjestif kalp yetmezliği dahil kardiyak olaylar dönüştürülmüş KML'li hastalarda kronik KML'li hastalardan daha yaygın görülmektedir.

2 Plevra efüzyonu dönüştürülmüş KML'li hastalarda en yaygın rapor edilen hastalıktır.

3 Pnömoni dönüştürülmüş KML'li hastalarda oldukça yaygın görülmektedir.

4Kanama dönüştürülmüş KML'li hastalarda (KML-AP, KML-BC) oldukça yaygın görülmektedir.

5Karaciğer yetmezliği ve karaciğer nekrozu ile ilgili bazı ölümcül durumlar rapor edilmiştir.

Pazarlama sonrası veriler

İyi huylu, kötü huylu ve belirsiz neoplazma (kistler ve polipler dahil)

Bilinmeyen: Tümör hemoraji/tümör nekrozu

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Bilinmeyen: Anafilaktik şok

Kardiyak bozukluklar

Bilinmeyen: Perikardit, kardiyak tamponlama

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmeyen: Serebral ödem

Göz bozuklukları

Bilinmeyen: Vitroz hemoraj

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmeyen: Akut solunum yetmezliği¹, interstisyel akciğer hastalığı

Gastrointestinal bozukluklar

Bilinmeyen: İleus/interstisyel obstrüksiyon, gastrointestinal perforasyon, divertikülit

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmeyen: Likenoid keratoz, liken planus

Bilinmeyen: Toksik epidermal nekroz

Kas iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Bilinmeyen: Avasküler nekroz/kalça nekrozu

Vasküler bozukluklar

Bilinmeyen: Tromboz/emboli

¹İlerlemiş hastalığı, şiddetli enfeksiyonları, şiddetli nötropeni ve diğer ciddi eşlik eden durumları bulunan hastalarda ölümcül vakalar rapor edilmiştir.

Laboratuvar testi anormallikleri

Hematoloji

KML'de başta nötropeni ve trombositopeni olmak üzere sitopeniler tüm çalışmaların devamlı bir bulgusu olmuş, ≥ 750 mg gibi yüksek dozlarda daha sık oldukları düşünülmüştür (faz I çalışma). Bununla birlikte, sitopenilerin ortaya çıkışı, aynı zamanda açıkça hastalığın evresine de bağlı olmuştur. Üçüncü veya 4. dereceden nötropenilerin (ANC $< 1.0 \times 10^9/L$) ve trombositopenilerin (trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$) blastik ve akselere fazdaki sıklığı, yeni tanı konulan kronik faz KML vakalarında 4-6 katıdır. Yeni tanı konulan kronik faz KML vakalarında nötropeni %15 ve trombositopeni %8,5 oranında görülürken, bu oranlar akselere ve blastik fazda sırasıyla, %59-64 ve %44-63 olarak bildirilmiştir. Yeni tanı konulmuş olan kronik faz KML vakalarında 4. dereceden nötropeni (ANC $< 0,5 \times 10^9/L$) ve trombositopeni (trombosit sayısı $< 10 \times 10^9/L$), sırasıyla yalnızca %3 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 İMAVEC ile tedavinin dozu azaltılarak ya da tedavi kesilerek kontrol edilebilir, ancak bazı nadir vakalarda kalıcı olarak tedavinin bırakılmasına neden olabilir.

Biyokimya

KML hastalarında transaminazlarda ya da bilirubinde ciddi artışlar nadir olmuştur (hastaların $< \%3$ 'ü) ve genellikle doz azaltılarak ya da kesilerek (epizodların ortalama süresi yaklaşık 1 hafta olmuştur) kontrol altına alınmıştır. Hastaların %0,5'inden azında karaciğer laboratuvar anormallikleri nedeniyle tedavi sürekli olarak kesilmiştir. Bazıları ölümcül olabilen sitolitik ve kolestatik hepatit ve karaciğer yetmezliği vakaları mevcuttur.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Önerilen terapötik dozdan yüksek dozlarla deneyim sınırlıdır. Tek tük İMAVEC doz aşımı vakaları bildirilmiştir. Doz aşımı durumunda, hasta gözlenmeli ve uygun destek tedavisi yapılmalıdır. Farklı doz aralıklarında rapor edilen olaylar aşağıdaki gibidir:

Yetişkinlerde doz aşımı

1200-1600 mg (1-10 gün arasında tedavi süresi): Bulantı, kusma, diyare, raş, eritem, ödem, kabarıklık, bitkinlik, kas spazmları, trombositopeni, pansitopeni, karın ağrısı, baş ağrısı, iştah azalması.

1800-3200 mg (6 gün boyunca 3200 mg kullanan hastalarda): güçsüzlük, miyalji, kreatin fosfokinaz artması, bilirubinde artma, gastrointestinal ağrı. 6400 mg (tek doz): Bir vakada bulantı, kusma, abdominal ağrı, pireksi, yüzde şişkinlik, nötrofil miktarında azalma, transaminazın artması. 8-10 g (tek doz): Kusma ve gastrointestinal ağrı rapor edilmiştir.

Pediyatrik doz aşımı

3 yaşındaki erkek bir çocuğa 400 mg'lık tek dozda İMAVEC verildiğinde kusma, diyare ve anoreksi ve diğer 3 yaşındaki bir erkek çocuğa ise 980 mg'lık tek doz İMAVEC verildiğinde beyaz kan hücreleri miktarında azalma ve diyare görülmüştür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein-tirozin kinaz inhibitörü,
ATC kodu: L01XE01

İmatinib, in vitro, hücresele ve in vivo düzeylerde Bcr-Abl tirozin kinazı güçlü bir şekilde inhibe eden bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu bileşik, selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve Philadelphia kromozom pozitif Kronik Miyeloid Lösemi (KML) ve Akut Lenfoblastik Lösemili (ALL) hastalarda yeni lösemi hücrelerindeki ve Bcr-Abl pozitif hücre soylarında apoptozu uyarmaktadır. Ex vivo periferik kan ve kemik iliği örneklerinin kullanıldığı koloni transformasyon tahlillerinde, imatinib KML hastalarındaki Bcr-Abl pozitif kolonilerde selektif inhibisyon göstermektedir.

İmatinib, aynı zamanda trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve kök hücre faktörü (SCF), c-Kit için reseptör tirozin kinazların bir inhibitörüdür ve PDGF- ve SCF tarafından yönlendirilen hücresele olayları inhibe eder. Miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD), hipereozinofilik sendrom (HES)/ kronik eozinofilik lösemi (KEL) ve dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP) patogeneğinde; PDGF reseptör veya Abl protein kinazların, farklı ortak proteinlerin birleşmesi sonucu aktif duruma geçmesinin veya yapısal PDGF üretiminin rol oynadığı düşünülmektedir. İmatinib, kontrolsüz PDGFR veya Abl kinaz aktivitesinin neden olduğu sinyalizasyonu ve hücre proliferasyonunu inhibe eder.

Klinik çalışmalar

Kronik Miyeloid Lösemi (KML):

İMAVEC'in etkinliği hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları ve ilerleme olmaksızın sağkalım sürelerine dayanarak belirlenir. Yeni tanı konulmuş kronik faz KML vakaları hariç hastalıkla ilişkili semptomlarda düzelme ya da sağkalım süresinde uzama gibi klinik yararı gösteren kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

İlerlemiş, blastik veya akselere fazdaki Ph+ lösemiler veya interferon alfa tedavisiyle başarısız olunmuş kronik fazdaki KML'li hastalarda geniş ölçekli, uluslar arası, açık etiketli, kontrollü olmayan üç faz II çalışması yürütülmüştür. Yeni tanı konulmuş Ph+ KML'li hastalarda geniş ölçekli, açık etiketli, çok merkezli uluslar arası randomize bir faz III çalışması yapılmıştır. Ayrıca iki faz I ve bir faz II çalışmasında çocuk hastalar tedavi edilmiştir.

Tüm klinik çalışmalarda hastaların %38-40'ı 60 ve üzeri, %10-12'si ise 70 ve üzeri yaşlarda olduğu belirlenmiştir.

Yeni tanı konulmuş kronik faz: Bu faz III çalışmasında tek başına imatinib tedavisi ile interferon –alfa (IFN) ve sitarabin (Ara-C) kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Tedaviye yanıt vermeyen hastalar (6 ayda tam hematolojik yanıt gelişmemesi, beyaz kan hücrelerinde artma, 24 ayda majör sitogenetik yanıt gelişmemesi) alternatif tedavi grubuna geçirilmiştir. İmatinib grubunda hastalar günde 400 mg imatinib ile tedavi edilmiştir. IFN+Ara-C grubundaki hastalar subkutan yoldan 5 MIU/m²/gün IFN ve ayda 10 gün 20 mg/m²/gün Ara-C ile tedavi edilmiştir.

Toplamda 1106 hasta her tedavi grubunda 553 hasta olacak şekilde randomize edilmiştir. Her iki tedavi grubundaki hastaların başlangıçta saptanan özellikler iyi dengelenmiştir. Medyan yaş 51 (yaş aralığı 18-70) olarak bulunmuş ve hastaların %21,9'unun 60 ve üzeri yaşta olduğu belirlenmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası ilerleme olmaksızın sağkalım süresi olarak belirlenmiştir. Majör sitogenetik yanıt, hematolojik yanıt, moleküler yanıt, akselere ve blastik faza geçiş zamanı ve sağkalım temel ikincil sonlanım noktaları olarak belirlenmiştir. Aşağıdaki tabloda yeni tanı konulmuş KML hastalarında tedaviye yanıt oranları (84 aylık veriler) verilmektedir.

	İmatinib (n=553)	IFN+Ara-C (n=553)
Hematolojik yanıt		
Tam hematolojik yanıt, n (%)	534 (96,6)*	313 (56,6)*
[%95 GA]	[%94,7, %97,9]	[%52,4, %60,8]
Sitogenetik yanıt		
Majör yanıt, n (%)	490 (88,6)*	129 (23,3)*
[%95 GA]	[%85,7, %91,1]	[%19,9, %27,1]
Tam sitogenetik yanıt, n (%)	456 (82,5)*	64 (11,6)*
Kısmi sitogenetik yanıt, n (%)	34 (6,1)	65 (11,8)
Moleküler yanıt **		
12 ayda majör yanıt (%)	153/305=%50,2	8/83=%9,6
24 ayda majör yanıt (%)	73/104=%70,2	3/12=%25
84 ayda majör yanıt (%)	102/116=%87,9	3/4=%75
* p<0,001, Fischer tam testi ** moleküler yanıt oranları mevcut örneklere dayanarak belirlenmiştir		

İnterferon tedavisinin başarısız olduğu kronik faz: 532 hasta 400 mg'lık başlangıç dozuyla tedavi edilmiştir. Hastalar üç kategoriye ayrılmıştır: hematolojik başarısızlık (%29), sitogenetik başarısızlık (%35) veya interferon intoleransı (%36). Hastaların daha önce 25×10⁶ IU/hafta dozda ortalama 14 ay IFN tedavisi gördükleri, hepsinin geç kronik fazda

olduğu ve tanı konulduktan sonra 32. ayda (medyan değer) oldukları belirlenmiştir. Çalışmanın birincil etkinlik değişkeni majör sitogenetik yanıt (tam + kısmi yanıt, kemik iliğinde %0-35 Ph+ metafazları) olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada %53'ü tam sitogenetik yanıt olmak (%43'ü doğrulanmış) üzere hastaların %65'inde majör sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Hastaların %95'inde tam hematolojik yanıt elde edilmiştir.

Akselere faz: Hastalığı akselere fazda olan 235 yetişkin hasta çalışmaya alınmıştır. İlk 77 hastada 400 mg'lık doz ile başlanmış, protokol daha sonra daha yüksek doz uygulamasına izin verecek şekilde düzenlenmiş ve geri kalan 153 hastada 600 mg ile tedaviye başlanmıştır.

Birincil etkinlik değişkeni tam hematolojik yanıt, lösemiye dair bulgunun olmaması (blastların kan ve kemik iliğinden temizlenmesi ancak tam yanıtta olduğu gibi periferik kanda tam bir düzelme görülmemesi) veya kronik faza dönüş olarak tanımlanan hematolojik yanıt olarak belirlenmiştir. Hastaların %71,5'inde hematolojik yanıt elde edildiği doğrulanmıştır (tablo). Hastaların %71,5'inde hematolojik yanıt elde edildiği doğrulanmıştır. Yüzde 20,4'ünde (%16'sında doğrulanmış) tam sitogenetik yanıt olmak üzere hastaların %27,7'sinde ayrıca sitogenetik yanıt da elde edilmiştir. 600 mg'lık doz ile tedavi edilen hastalarda ilerleme olmaksızın sağkalım süresi ve sağkalım süresinin medyan değerleri sırasıyla 22,9 ve 42,5 ay olduğu hesaplanmıştır.

Miyeloid blastik kriz fazı: Miyeloid blastik fazda olan 260 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların 95'i (%37) akselere veya blastik fazın tedavisi için önceden kemoterapi görmüştür. Bununla birlikte 165'i (%63) daha önceden tedavi görmemiştir. İlk 37 hastada 400 mg'lık doz ile başlanmış, protokol daha sonra daha yüksek doz uygulamasına izin verecek şekilde düzenlenmiş ve geri kalan 223 hastada 600 mg ile tedaviye başlanmıştır.

Birincil etkinlik değişkeni tam hematolojik yanıt, lösemiye dair bulgunun olmaması (blastların kan ve kemik iliğinden temizlenmesi ancak tam yanıtta olduğu gibi periferik kanda tam bir düzelme görülmemesi) veya kronik faza dönüş olarak tanımlanan hematolojik yanıt olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada hastaların %31'inde hematolojik yanıt elde edilmiştir (önceden kemoterapi almış hastalarda %36, tedavi görmemiş hastalarda %22). Yanıt oranı 600 mg doz uygulanmış hastalarda (%33) 400 mg dozun uygulandığı hastalara (%16) kıyasla daha fazla olduğu bulunmuştur (p=0,0220). Önceden kemoterapi almış ve almamış hastalarda medyan sağkalım süresinin sırasıyla 7,7 ve 4,7 ay olduğu hesaplanmıştır.

Lenfoid blastik kriz fazı: Faz I çalışmalarını sınırlı sayıda hasta katılmıştır (n=10). Hematolojik yanıt oranı %70 olarak bulunmuştur.

Aşağıdaki tabloda KML'li yetişkin hastalarda tedaviye yanıt oranları verilmiştir.

	Çalışma 0110 IFN tedavisinin başarısız olduğu kronik faz (n=532) 37 aylık veriler	Çalışma 0109 Akselere faz (n=235) 40,5 aylık veriler	Çalışma 0102 Miyeloid blastik kriz fazı (n=260) 38 aylık veriler
	Hasta yüzdesi (GA %95)		
Hematolojik yanıt	%95 (92,3-96,3)	%71 (65,3-77,2)	%31 (25,2-36,8)
Tam hematolojik	%95	%42	%8

yanıt			
Lösemi bulgusu yok	Uygulanabilir değil	%12	%5
Kronik faza dönüş	Uygulanabilir değil	%17	%18
Majör sitogenetik yanıt²	%65 (61,2-69,5)	%28 (22,0-33,9)	%15 (11,2-20,4)
Tam	%53	%20,4	%7
Doğrulanmış³	%43 (38,6-48,2)	%16 (11,3-21,0)	%2 (0,6-4,4)
Kısmi	%12	%7	%8
<p>1. Tam hematolojik yanıt: Çalışma 0110'da beyaz kan hücresi $< 10 \times 10^9/l$, platelet $< 450 \times 10^9/l$, kanda miyelosit+metamiyelosit $< \%5$. Kanda blast ve promiyelosit yok, bazofil $< \%20$, ekstramedüller katılım yok. Çalışma 0102 ve 0109'da tam nötrofil sayısı (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, platelet $\geq 100 \times 10^9/l$, kanda blast yok, BM balstlar $< \%5$, ekstramedüller hastalık yok</p> <p>Lösemi bulgusu yok: Bakı kriterler tam hematolojik yanıtta olduğu gibi ancak ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ ve platelet $\geq 20 \times 10^9/l$</p> <p>Kronik faza dönüş: BM ve PB blastar $< \%15$, BM ve PB'de blast+promiyelosit $< \%30$, PB'de bazofiller $< \%20$, dalak ve karaciğere haricinde ekstramedüller hastalık yok</p> <p>BM= kemik iliği, PB= periferel kan</p> <p>2. Sitogenetik yanıt kriterleri: Majör yanıt hem tam hem de kısmi yanıtların birleşimidir: tam (%0 Ph+ metafazları), kısmi (%1-35)</p> <p>3. Tam sitogenetik yanıt ilk kemik iliği incelemesinden en az bir ay sonra yapılan ikinci kemik iliği sitogenetik değerlendirmesiyle doğrulanır.</p>			

Pediyatrik hastalar: Kronik fazda KML (n=11) veya blastik kriz fazında KML ya da Ph+ akut lösemili (n=15) toplam 26 pediyatrik hasta faz I çalışmasına alınmıştır. Bu popülasyonun çoğu önceden tedavi görmüştür: %46'sı kemik iliği transplantasyonu yapılmış, %73 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) dozlarda imatinib ile tedavi edilmiştir. Kronik fazda KML'li ve sitogenetik verilerin bulunduğu 9 hastanın 4'ünde (%44) ve 3'ünde (%33) sırasıyla kısmi ve sitogenetik yanıt elde edilmiş, majör sitogenetik yanıt oranı %77 olarak bulunmuştur.

Yeni tanı konulmuş ve önceden tedavi görmemiş kronik fazda KML'li toplam 51 pediyatrik hasta açık etiketli, çok merkezli, tek kollu faz II çalışmasına alınmıştır. Hastalar 340 mg/m²/gün imatinib ile tedavi edilmemiş ve toksisite ortaya çıkmadığı sürece tedavi kesilmemiştir. Yeni tanı konulmuş KML'si olan pediyatrik hastalarda imatinib tedavisi ne hızla yanıt gelişmiş ve tedavinin 8. haftasında %78 oranında tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. Yüksel tam hematolojik yanıtla birlikte %65'lik tam sitogenetik yanıt gelişmiştir. Ayrıca %16 oranında kısmi sitogenetik yanıt elde edilmiş ve böylelikle majör sitogenetik yanıt oranı %81 olarak bulunmuştur.

Ph+ ALL :

Yeni tanı konulmuş Ph+ ALL: İmatinibin kemoterapiyle karşılaştırıldığı kontrollü çalışmada (ADE10) 55 ve üstü yaşta yeni tanı konulmuş 55 hastada teak başına imatinib kullanılmasıyla kemoterapiye kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksek oranda tam hematolojik yanıt elde edilmiştir (%96,3 vs %50, P=0,0001). Kemoterapiye yanıt vermeyen ya da düşük oranda yanıt veren hastalara imatinib verildiğinde 11 hastanın 9'unda (%81,8) tam hematolojik yanıt elde edildiği belirlenmiştir. Bu klinik etkinin kemoterapiye kıyasla imatinib tedavisi gören hastalarda tedaviden 2 hafta sonra bcr-abl transkriptlerinde daha yüksek oranda azalma görülmesi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (p=0,02). Tüm hastalar imatinib ve indüksiyon

sonrasında kemoterapi takviyesi almıştır ve 8. haftada her iki tedavi grubunda bcr-abl transkript seviyesi benzer bulunmuştur. Çalışma tasarımına dayanarak beklendiği gibi remisyon süresi boyunca herhangi bir farklılık görülmemiştir.

Dört kontrolsüz çalışmada yer alan yeni tanı konulmuş Ph+ ALL hastalardan oluşan 211 hastada yukarıdakilerle benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kemoterapi induksyonu ile birlikte imatinib verilmesi sonucunda %93 oranında tam hematolojik yanıt ve % 90 oranında majör sitogenetik yanıt elde edilmiştir. Tam moleküler yanıt oranı ise %48 olarak bulunmuştur. Hastalık olmaksızın sağkalım ve genel sağkalım süresi 1 yılı geçmiştir.

Yineleyen/refrakter

Ph+ ALL: Yineleyen/refrakter Ph+ ALL'li hastalarda tek başına imatinib kullanıldığında 411 hastanın 53'ünde yanıt değerlendirilebilmiş, hematolojik yanıt oranı %30 (%9'u tam) ve majör sitogenetik yanıt oranı ise %23 olarak bulunmuştur. Değerlendirilebilen 409 hastada genel sağkalım süresi (medyan değeri) 4,9-9 ay arasındadır.

HES:

Açık etiketli, çok merkezli bir faz II çalışması (B2225 çalışması) Abl, Kit veya PDGFR protein tirozin kinaz ile ilişkili ölümcül hastalığı olan çeşitli popülasyondan hastalarda yürütülmüştür. Bu çalışmada Hipereozinofilik sendrom/kronik eozinofilik lösemili (HES/KEL) 14 hasta günde 100-1000 mg imatinib tedavisi görmüştür. Yayımlanmış 35 olgu raporu ve olgu serisinde günlük 75-800mg imatinib ile tedavi gören HES/KEL'li 162 hastaya ilişkin veriler sunulmuştur. Sitogenetik anomaliler tüm popülasyondan 117 hastada değerlendirilmiştir. Bu 117 hastanın 61'inde FIP1L1-PDGFR α füzyon kinazı tanımlanmıştır. Ayrıca diğer 3 rapora 4 HES'li hastanın FIP1L1-PDGFR α pozitif olduğu bulunmuştur. FIP1L1-PDGFR α füzyon kinaz pozitif 65 hastanın hepsinde tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. Yakın zamanda yayımlanan bir yayında bu 65 hastanın 21'inde ayrıca tam moleküler remisyon da görülmüştür. Bu hastaların yaşı 25-72 arasındadır. Bunlara ilaveten olgu raporlarında sempatomatoloji ve diğer organ fonksiyon bozukluklarında düzelme bildirilmiştir. Düzelmeler kalp, sinir, deri/deri altı dokusu, solunum/toraksik/mediastinal, kas iskelet/bağ doku/vasküler ve gastrointestinal organ sistemlerinde görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

İMAVEC'in 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 :

İmatinibin ortalama mutlak biyoyararlanımı %98'dir. Oral uygulamanın ardından imatinibin plazma eğri altında kalan alan (EAA) değeri hastalar arasında yüksek değişkenlik gösterir.

Yüksek yağ içeren bir gıda ile birlikte verildiğinde, imatinibin emilim oranı minimal düzeyde azalmış (C_{maks} 'da % 11 azalma ve t' da 1,5 saatlik uzama), aç karnına verilmesine göre EAA değerinde küçük bir azalma (%7.4) olmuştur.

Dağılım: İn vitro deneylere dayanarak klinik açıdan uygun konsantrasyonlarda kullanılan imatinibin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 95 olarak bulunmuş, çoğunlukla albümin ve alfaasit- glikoproteine, az miktarda da lipoproteine bağlandığı tespit edilmiştir.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda, dolaşımdaki temel metaboliti N-demetillenmiş piperazin (CGP71588) türevidir ve in vitro ortamda ana ilaç ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Bu metabolitin plazma EAA değerinin imatinibin EAA değerinin sadece %16'sı olduğu bulunmuştur. N-demetillenmiş metabolitin plazma proteinlerine bağlanması, asıl bileşikteki gibidir. İmatinib ve N-demetillenmiş metaboliti, birlikte dolaşımdaki radyoaktivitenin %65'ini oluşturmaktadır. Dolaşımdaki radyoaktivitenin geri kalanını birkaç minör metabolit oluşturmaktadır.

İn vitro çalışmaların sonuçları CYP3A4'ün imatinib biyotransformasyonunu katalizleyen başlıca insan P450 enzimi olduğunu göstermiştir. Olası komedikasyonlar panelinden (asetaminofen, Asiklovir, allopurinol, amfoterisin, sitarabin, eritromisin, flukonazol, hidroksiüre, norfloksasin, pensisilin V) sadece eritromisin (IC₅₀ 50µM) ve flukonazol (IC₅₀ 118µM) imatinib metabolizmasını klinik açıdan anlamlı olabilecek düzeyde inhibe etmiştir.

İn vitro ortamda imatinibin CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4/5 için substratların kompetitif bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. İnsan karaciğer mikrozomlarında K değerleri sırasıyla 27, 7,5 ve 7,9 mol/l olarak bulunmuştur. Hastalarda maksimum plazma imatinib konsantrasyonları 2-4 mol/l'dir ve dolayısıyla eş zamanlı kullanılan ilaçların CYP2D6 ve/veya CYP3A4/5 aracılı metabolizasyonunun inhibe edilmesi olasıdır. İmatinib 5-florourasilin biyotransformasyonunu engellememiştir fakat CYP2C8'in (K_i=34,7 µm) kompetitif inhibisyonu sonucunda paklitaksel metabolizmasını inhibe etmiştir. Bu K değeri hastalarda beklenen plazma imatinib seviyelerinin çok üstündedir ve dolayısıyla imatinibin 5-florourasil veya paksitaksel ile eş zamanlı uygulamasında etkileşim meydana gelmesi beklenmemektedir.

Atılım:

Oral yoldan ¹⁴C-işaretli tek doz imatinib uygulamasından sonra, dozun yaklaşık %81'i 7 gün içinde dışkı (dozun %68'i) ve idrarla (dozun %13'ü) itrah edilmiştir. Değişmemiş durumdaki imatinib, dozun %25'ini (%5 idrar, %20 dışkı) oluşturmuştur, geriye kalan kısım metabolitlerdir.

Plazma farmakokinetikleri:

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulamanın ardından, imatinib t_{1/2} değerinin yaklaşık 18 saat olması günde tek doz uygulamanın uygun olduğunu göstermektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre yaşın dağılım hacmi üzerinde küçük bir etkisi olmuştur (> 65 yaşındaki hastalarda % 12 artış). Bu değişimin klinik açıdan anlamlı olmadığı düşünülmüştür. Vücut ağırlığının imatinib klerensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 50 kg ağırlığındaki bir kişide klerensin 8,5 L/s olması beklenirken, 100 kg ağırlığındaki bir kişideki

klerens 11,8 L/s'ye yükselmektedir. Bu değişiklikler vücut ağırlığına göre bir doz ayarlaması yapılması için yeterli olarak kabul edilmemiştir.

Çocuklarda farmakokinetik

Bir Faz I çalışmasında oral imatinib, pediatrik hastalarda da, erişkin hastalardaki gibi hızla emilmiştir. Çocuklarda 260 ve 340 mg/m² imatinible elde edilen EAA değerleri, erişkinlerde sırasıyla 400 ve 600 mg imatinib ile 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.

Böbrek yetmezliği olanlarda

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli miktarda atılmazlar. Hafif-orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda böbrek fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla plazma maruziyetinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu artış yaklaşık 1,5-2 kattır. Renal atılımın imatinib eliminasyonunda rolü küçük olduğundan serbest ilaç klerensi böbrek yetmezlikli ve normal böbrek fonksiyonu olanlarda muhtemelen benzerdir.

Karaciğer yetmezliği olanlarda

Farmakokinetik analiz sonuçları kişiden kişiye değişikliklerin söz konusu olduğunu göstermesine rağmen, değişik derecelerde karaciğer yetersizliği olan hastalarda ortalama imatinib maruziyeti karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla yükselmemiştir.

Cinsiyet

Cinsiyetin imatinib kinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İmatinibin klinik öncesi güvenlik profili ratlarda, köpeklerde, maymunlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir.

Çoklu doz toksisite çalışmalarında fare ve köpeklerdeki kemik ilik değişimlerine ilaveten farelerde, köpeklerde ve maymunlarda hafif ve orta şiddetli hematolojik değişimler ortaya çıkmıştır.

Ratlarda ve köpeklerde karaciğer hedef organdır. Her iki türde de transaminaz seviyelerinde hafif ve orta derecede artışlar ve kolesterol, trigliserid, toplam protein ve albumin seviyelerinde küçük azalmalar görülmüştür. Rat karaciğerinde histopatolojik değişimler gözlenmemiştir. İki hafta boyunca tedavi edilen köpeklerde karaciğer enzimlerinde yükselme hepatoselüler nekroz, safra kanalı nekrozu ve safra kanalı hiperplazisiyle birlikte şiddetli karaciğer toksisitesi görülmüştür.

İki hafta boyunca tedavi edilen maymunlarda böbrek tübüleri ve tübüler nefrozun fokal mineralizasyonu ve genişlemesiyle birlikte renal toksisite gözlenmiştir. Bu hayvanların çoğunda kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin seviyelerinde artış görülmüştür.

13 hafta boyunca ≥6mg/kg dozda tedavi edilen farelerde serum ve idrar parametrelerinde değişim olmaksızın idrar kesesinde ve renal papillada tranzisyonel epitel hiperplazisi görülmüştür. Kronik imatinib tedavisi ile fırsatçı enfeksiyonların oranında artış görülmüştür.

İmatinibin, in vitro bakteriyel hücre deneyi (Ames testi), in vitro memeli hücre deneyi (fare lenfoması) ve in vitro fare mikronükleus testi yapıldığında, genotoksik olmadığına kara verilmiştir. Metabolik aktivasyonun varlığında klastojenitenin belirlendiği (kromozom aberasyonu) in vitro memeli hücre deneyinde (Çin hamster overi) imatinibin pozitif genotoksik etkilerinin olduğu görülmüştür.

Fertilite çalışmasında çiftleşmeden önce 70 gün erkek ratlara imatinib uygulanmıştır ve 60 mg/kg dozda (vücut yüzey alanına göre maksimum klinik doz olan 800 mg/gün'e eşdeğer) testis ve epididimis ağırlığında ve hareketli sperm yüzdesinde azalma saptanmıştır. 20 mg/kg ve altı dozlarda böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Oral yoldan 30 mg/kg ve üstü dozlarda spermatogenezde hafif-orta dereceli azalma da görülmüştür. Dişi ratlara çiftleşmenin 14 gün öncesinden gestasyonun 6ncı gününe kadar imatinib uygulandığında çiftleşen veya gebe kalan dişi sayısında bir farklılık görülmemiştir. Dişi ratlara 60 mg/kg dozda verildiğinde implantasyon sonrası fetüs kaybı önemli ölçüde artmış ve canlı fetüs sayısı azalmıştır.

Doğum öncesi ve sonrası gelişme çalışmalarında gebeliğin 14. veya 15. gününde 45 mg/kg/gün'lük doz uygulanan grupta kırmızı vajinal akıntı gözlenmiştir. Aynı dozda, doğum sonrası 0. ve 4. günde ölenler dahil ölü doğan çocuk sayısında artış olmuştur. F₁ yavrularının doğurganlığının etkilenmediği belirlenmiştir.

İmatinib ≥ 100 mg/gün dozda (vücut yüzey alanına göre maksimum klinik doz olan 800 mg/gün'e eşdeğer) organogenez esnasında uygulandığında ratlarda teratojeniktir.

Ratlarda yürütülen iki yıllık karsinojenite çalışmasında 15, 30 ve 60 mg/kg/gün dozlarda imatinib uygulanmıştır ve erkeklerde 60 mg/kg/gün, dişilerde 30 mg/kg/gün ve üstü dozlarda yaşam süresinin istatistiki olarak anlamlı ölçüde azaldığı görülmüştür. Ölen ratlar üzerinde yapılan histopatolojik incelemelerde temel ölüm nedeni veya öldürülme sebeplerinin kardiyomyopati (her iki cinsiyet), kronik progresif nefropati (dişiler) ve preputial bez papillomu olduğu bulunmuştur.

30 mg/kg/gün (insanlara uygulanan 400 mg/gün veya 800 mg/gün dozların yaklaşık 0,5 veya 0,3'ünü ve çocuklara uygulanan 340 mg/m²/gün dozun 0,4'ünün temsil etmektedir) ve üstü dozlarda preputial/klitoral bezlerde papillom/karsinom oluşumu gözlenmiştir. Etkinin gözlenmediği doz seviyesi 15 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. 60 mg/kg/gün dozda (insanlara uygulanan 400 mg/gün veya 800mg/gün dozların yaklaşık 1,7 veya 1 katını ve çocuklara uygulanan 340 mg/m²/gün dozun 1,2 katını temsil etmektedir) renal adenom/karsinom, mesane ve üretra papillomu, incebarsakta adenokarsinomlar, paratiroid bezde adenomlar, adrenal bezlerde benin ve malin medüller tümörler, non-glandular mide apillomları/karsinomları saptanmıştır. Etkinin gözlenmediği doz seviyesi 30 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.

Ratlarda karsinojeniteye ilişkin bu bulguların mekanizmaları ve insanlar için anlamı tam olarak bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Krospovidon
Kroskarmelloz sodyum
Kolloidal anhidroz silika
Magnezyum stearat
Titanyum dioksit
Tartrazine (FD&C Yellow No.5)

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

İMAVEC 400 mg kapsül, 30 kapsül içeren PVC/Al blister ambalajlarda karton kutuda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş.
Bağlarbaşı, Gazi Cad. No : 40 Üsküdar / İSTANBUL
Tel. : 0216 492 57 08
Fax : 0216 334 78 88
E-posta: info@kocakfarma.com

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

246/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2012
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-