

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NİBTU 400 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir film kaplı tablet, 400 mg imatinib (478 mg imatinib mesilat olarak) içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

NİBTU tabletler; açık kahve renkli, oval, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NİBTU'nun 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 Farmakodinamik özellikler’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

NİBTU’nun 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. NİBTU’nun 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). NİBTU’nun 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 alınamaması, 12 aylık tedaviye rağmen sitogenetik cevap elde edilmemesi veya daha önce elde edilmiş olan hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybolması gibi durumlarda; kronik fazda hastalık bulunanlarda dozun 400 mg’dan 600 mg’a yükseltilmesi, ya da hızlanmış faz veya blast krizi bulunan hastalarda da dozun 600 mg’dan maksimum 800 mg günlük doza yükseltilmesi düşünülebilir.

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

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

Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositozda dozaj

Yetişkin hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında önerilen NİBTU 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 NİBTU 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 NİBTU dozu 400mg/gün'dür. Önerilen tedavi süresi 36 aydır. Adjuvan tedavi ortamında, NİBTU ile optimum tedavi süresi bilinmemektedir.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

NİBTU 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, NİBTU, 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 $260 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'den $200 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'e veya $340 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ 'den $260 \text{ mg/m}^2/\text{gün}$ '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 x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /L | 1. ANC ≥ 1,5 x10 ⁹ /L ve trombosit sayısı ≥ 75 x10 ⁹ /L oluncaya kadar NİBTU tedavisi durdurulur. 2. NİBTU 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 x10 ⁹ /l ve/veya trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /l | 1. ANC ≥ 1,5 x10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x10 ⁹ /L oluncaya kadar NİBTU tedavisi durdurulur. 2. Tedaviye önceki NİBTU dozu ile (ciddi advers reaksiyon gelişmesinden önce) yeniden başlanır. 3. ANC < 1,0 x10 ⁹ /L ve/veya trombositler < 50 x10 ⁹ /L olacak şekilde olay tekrarlandığında, 1. Basamağı tekrarlanır ve NİBTU'ya azaltılmış olarak 300 mg'lık dozla başlanır. |
| Pediyatrik kronik fazda KML (340 mg/m ² dozda) | ANC < 1,0 x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısı < 50 x 10 ⁹ /L | 1. ANC ≥ 1,5 x10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 75 x10 ⁹ /L oluncaya kadar NİBTU tedavisi durdurulur. 2. NİBTU tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir. 3. ANC < 1,0 x10 ⁹ /L ve/veya trombosit sayısının < 50 x10 ⁹ /L olduğu durum yinelenmediği takdirde, 1. adım yeniden uygulanır ve NİBTU tedavisine doz 260 mg/m ² 'ye düşürülerek devam edilir. |
| Hızlanmış faz KML ve blast krizi ve Ph+ ALL (başlangıç dozu 600 mg) ⁶ | aANC < 0,5 x10 ⁹ /l ve/veya Trombositler < 10 x10 ⁹ /l | 1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığı kontrol edilir (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lökopeniye bağlı değil ise NİBTU 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 ≥ 1 x10 ⁹ /L ve trombositler ≥ 20 x10 ⁹ /L oluncaya kadar NİBTU 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 dozu, 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 Özel kullanım

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

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

NİBTU'nun KML endikasyonunda 2 yaşın altındaki çocuklarda ve Ph+ ALL endikasyonunda 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır. NİBTU'nun 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. Farmakodinamik özellikler).

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. Farmakodinamik özellikler).

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 eksipiyantlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

NİBTU, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri görülme potansiyeli bulunmaktadır. NİBTU, 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, bortezumib, dosetaksel, kinidin) veya varfarin ve diğer kumarin türevleri ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İmatinib ve CYP3A4 enzimini indükleyen tıbbi ürünlerin (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya Hypericum perforatum [Sarı kantaron]) eşzamanlı

kullanımı, NİBTU maruziyetini önemli ölçüde azaltarak terapötik başarısızlık riskini artırabilir. Bu nedenle kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin ve imatinibin eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Hipotiroidizm:

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

Hepatotoksisite:

NİBTU temel olarak karaciğerde metabolize olur ve atılımın yalnızca %13'ü böbrekler aracılığıyla olur. Karaciğer disfonksiyonu (hafif, orta şiddette ve şiddetli) olan hastalarda, periferik kan sayımları ve karaciğer enzimleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler, 5.2 Farmakokinetik özellikler). 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, karaciğer fonksiyon bozukluğu potansiyeli olan kemoterapi kürleriyle birlikte kullanılacaksa, karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi tavsiye edilir (bkz Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri, 4.8 İstenmeyen etkiler).

Sıvı retansiyonu:

İmatinib alan yeni tanı konulmuş KML hastalarının yaklaşık % 2,5'inde ciddi sıvı retansiyonu (plevral efüzyonu, ödem, pulmoner ödem, asit, yüzeysel ödem) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalarda düzenli aralıklarla kilo kontrolü önerilir. Beklenmedik, ani bir kilo artışı dikkatli araştırılmalı ve gerektiğinde uygun destek tedavisi uygulanmalı ve terapötik önlemler alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda ve daha önceden kardiyak hastalık hikayesi bulunanlarda bu olayların insidanslarının arttığı saptanmıştır. Kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kalp hastalığı ya da böbrek yetmezliği olan hastalar:

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

Miyokardiyum içinde hipereozinofili sendromu (HES) hücrelerinin gizli sızdırmasının görüldüğü hastalarda izole kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyonu olguları, imatinib tedavisine başlanmasıyla beraber oluşan HES hücre degranülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun sistemik steroidler kullanılarak, dolaşımı destekleyen önlemler olarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak düzeltilebileceği bildirilmiştir. Yaygın olmayan kardiyak yan etkiler bildirildiği için, NİBTU 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 İstenmeyen etkiler). 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 İstenmeyen etkiler). Gerektiğinde, NİBTU tedavisinin bırakılması düşünülmelidir.

Tümör lizis sendromu:

Tümör lizis sendromu TLS meydana gelme olasılığı nedeniyle, NİBTU başlatılmadan önce klinik açıdan anlamlı dehidrasyonun düzeltilmesi ve yüksek ürik asit düzeylerinin tedavisi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

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.

NİBTU 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. NİBTU 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:

NİBTU 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.

Trombotik mikroanjyopati:

BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar), NİBTU için bireysel vaka raporları dahil olmak üzere trombotik mikroanjyopati (TMA) ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer NİBTU alan bir hastada TMA ile ilişkili laboratuvar ya da klinik bulgular meydana gelirse, tedavi bırakılmalı ve ADAMTS13 aktivitesi ve anti-ADAMTS13-antikörünün belirlenmesi dahil olmak üzere TMA için kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır. Eğer düşük ADAMTS13 aktivitesi ile birlikte anti-ADAMTS13-antikoru yükselmişse, NİBTU tedavisi yeniden başlatılmamalıdır.

Laboratuvar testleri:

NİBTU ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında NİBTU 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. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi NİBTU tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir.

NİBTU 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. KML 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 arttırabilen ilaçlar:

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

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

CYP3A4 aktivitesini indükleyen maddeler (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital, fosfenitoin, pirimidon ya da St. John's Wort olarak da bilinen *Hypericum perforatum* ile eşzamanlı uygulama NİBTU'ya maruz kalmayı belirgin şekilde azaltabilir ve bu durum tedavinin başarısız olma riskini arttırabilir. Tedavi öncesi verilen birden fazla 600 mg rifampisin dozunun ardından tek bir 400 mg NİBTU dozunun uygulanması, C_{maks} ve $EAA_{(0-\infty)}$ değerlerinde, rifampisin tedavisinin olmadığı durumdaki ilgili değerlerin en az %54 ve %74'ü oranında düşüşe neden olmuştur. NİBTU ile tedavi edilen malign gliomalı hastalarda karbamazepin, okskarbazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici anti-epileptik ilaçlar (EIAED'ler) alırken benzer sonuçlar gözlenmiştir. İmatinib için plazma EAA değeri, EIAED kullanmayan hastalarla karşılaştırıldığında %73 oranında azalmıştır.–Rifampisin veya diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile imatinibin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

İmatinib ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar:

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

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

In vitro ortamda imatinib, CYP3A4 aktivitesini etkileyen konsantrasyonların benzeri konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2D6 aktivitesini de inhibe etmektedir. Günde iki kez 400 mg dozda uygulanan imatinibin CYP2D6-aracılı metoprolol metabolizması üzerinde zayıf bir inhibitör etkisi vardır; metoprolol C_{maks} ve EAA değerleri yaklaşık %23 kadar artar (%90 GA [1,16-1,30]). İmatinib, CYP2D6 substratları ile bir arada uygulandığında doz ayarlamalarının gerekli olmadığı görülmektedir ancak metoprolol gibi dar terapötik pencereye sahip CYP2D6 substratları ile dikkatli olunması tavsiye edilir. Metoprolol ile tedavi edilen hastalarda klinik izlem göz önünde bulundurulmalıdır.

İmatinib *in vitro* ortamda parasetamol O-glukuronidasyonunu 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 NİBTU ve parasetamol eşzamanlı uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin kullanan tiroidektomi hastalarında NİBTU eşzamanlı kullanıldığında levotiroksine plazma maruziyeti azalabilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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 Farmakodinamik özellikler), ancak imatinib ve kemoterapi rejimleri arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri iyi tanımlanmamıştır. İmatinibin advers etkileri, örn. hepatotoksite, miyelosupresyon ya da diğerleri artış gösterebilir ve L-asparaginaz ile eşzamanlı kullanımın hepatotoksite artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle, NİBTU'nun 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 ve tedavi durdurulduktan sonra en az 15 gün boyunca etkili bir kontrasepsiyon uygulamaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

İmatinibin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. NİBTU, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İmatinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin klinik çalışmalar mevcut değildir. NİBTU alan kadınlarda spontan düşüklükler ve bebekte konjenital anomalilerle ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. NİBTU, beklenen fayda, potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılması durumunda, hastaya fötüs üzerindeki potansiyel riskleri hakkında bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

İmatinibin insan sütüne geçişi hakkında sınırlı bilgi vardır. Emziren iki kadında yapılan çalışmalar hem imatinibin hem de aktif metabolitinin anne sütüne geçebileceğini ortaya koymuştur. Tek bir hastada incelenen süt/plazma oranı, imatinib için 0,5, metabolit 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, anneler NİBTU tedavisi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra en az 15 gün boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Yapılan klinik dışı çalışmalarda, üreme parametreleri üzerinde etkiler gözlenmiş olsa da dişi ve erkek farelerin fertiliteleri etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3). NİBTU alan hastalarda ilacın fertilité ve gametogenez üzerindeki etkileri ile ilgili klinik çalışmalar yapılmamıştır. NİBTU tedavisi gören ve fertilité konusunda endişe duyan hastalar hekimlerine danışmalıdır.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkileri

Hastalara imatinib ile tedavi sırasında baş dönmesi, somnolans ya da bulanık görme gibi istenmeyen etkiler yaşayabilecekleri bildirilmelidir. Bu nedenle, araba ya da araç kullanırken dikkatli olunması önerilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

KML klinik çalışmalarında ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle ilacın kesilmesi durumu, yeni tanı konan hastaların %2,4'ünde, interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra geç kronik fazdaki hastaların %4'ünde, interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra hızlanmış fazdaki hastaların %4'ünde ve interferon tedavisinin başarısız olmasından sonra blast krizindeki hastaların %5'inde gözlenmiştir. 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 NİBTU 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.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına göre listelidir. Sıklıklar şu şekilde sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); 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, trombotik mikroanjyopati

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor: Anafilaktik şok*

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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: Baş dönmesi-sersemlik, 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, miyokard 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 bağırsak 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: Hiperbilirübinemi, 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, anjiyonörotik ödem, veziküler döküntü, eritem multiform, lökositoklastik vaskülit, Stevens-Johnson sendromu, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP)

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

*Bu tür reaksiyonlar, esas olarak imatinib ile edinilen pazarlama sonrası deneyimlerden rapor edilmiştir. Bu veriler, spontan vaka raporlarının yanı sıra devam eden çalışmalardan alınan ciddi advers olayları, genişletilmiş erişim programlarını, klinik farmakoloji çalışmalarını ve onaylanmamış endikasyonlarda keşif çalışmalarını içermektedir. Bu reaksiyonlar belirsiz büyüklükteki bir popülasyondan bildirildiğinden, sıklıklarını güvenilir bir şekilde tahmin etmek veya imatinib maruziyetiyle nedensel bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

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 seyrekdir. Evre 3 veya 4 nötropenilerin ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) ve trombositopenilerin (trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L$) blast krizindeki ve hızlanmış fazdaki sıklığı, yeni tanı konulan kronik faz KML vakalarındaki 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. Pediatrik KML hastalarında en sık gözlenen toksisiteler; nötropeni, trombositopeni ve anemi dahil olmak üzere 3 ya da 4. derece sitopeniler olmuştur. Bunlar genellikle ilk birkaç ay içerisinde gerçekleşmektedir.

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; bilirübin 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 ve tedavisi

Terapötik dozlardan daha yüksek dozlarla deneyim sınırlıdır. NİBTU 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.

Doz aşımı durumunda hasta gözlemlenmeli ve uygun destek tedavisi verilmelidir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik Özellikler:

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, protein-tirozin kinaz inhibitörü, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri

ATC kodu: L01EA01

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.

Farmakodinamik etkiler:

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.

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. PDGF reseptörünün veya Abl protein kinazların, çeşitli ortak proteinlere füzyonunun veya yapısal PDGF üretiminin bir sonucu olan yapısal aktivasyonun, MDS/MPD, HES ve DFSP'nin patojenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. 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 hastaliksız 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.

İleri evre, blast veya hızlandırılmış faz hastalıkta Philadelphia kromozomu pozitif (Ph +) KML, diğer Ph + lösemiler veya kronik fazda KML'si olan fakat daha önce interferon-alfa (IFN) tedavide başarısız olunan hastalarda üç büyük, uluslararası, açık etiketli, kontrollü olmayan Faz II çalışma yapılmıştır. Yeni tanı almış Ph + KML hastalarında büyük, açık etiketli, çok merkezli, uluslararası, randomize bir Faz III çalışma yürütülmüştür. Ek olarak, iki Faz I çalışmada ve bir Faz II çalışmada çocuklar tedavi edilmiştir.

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. Yanıtsızlık (6 ayda tam hematolojik yanıt (CHR) olmaması, artan WBC, 24 ayda majör sitogenetik yanıt (MCyR) olmaması), yanıt kaybı (CHR veya MCyR kaybı) veya tedaviye şiddetli intolerans gösteren hastaların alternatif tedavi koluna geçmelerine izin verilmiştir. İmatinib grubundaki hastalarda günde 400 miligramlık doz kullanılmıştır. IFN grubundaki hastalar, 10 gün / ay boyunca

subkutan Ara-C 20 mg / m² / gün ile kombinasyon halinde subkutan olarak 5 MIU / m² / gün hedef IFN dozu ile tedavi edilmiştir.

Toplam 1106 (her grupta 553) hasta, randomize edilmiştir. İki kol arasında çalışma başlangıcı özellikleri iyi düzeyde dengelenmiştir. Medyan yaş 51 yıl (aralık 18-70 yıl) olup, hastaların %21,9'u, 60 yaşında ya da üzerindedir. % 59'u erkek ve % 41'i kadın; % 89,9'u beyaz ve % 4,7'si siyah hastalardan oluşmuştur. Son hastanın çalışmaya alınmasından 7 yıl sonra, imatinib ve IFN kollarında medyan ve birinci basamak tedavi süresi sırasıyla 82 ve 8 ay olmuştur. İmatinib ile ikinci seçeneğe basamak tedavinin medyan süresi 64 aydır. Genel olarak, birinci basamak olarak imatinib alan hastalarda verilen ortalama günlük doz 406±76 mg'dır. Çalışmanın primer etkililik sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır. Progresyon, aşağıdaki olaylardan herhangi biri olarak tanımlanmıştır: hızlanmış faz veya blast krizine progresyon, ölüm, CHR veya MCyR kaybı ya da uygun terapötik tedaviye rağmen bir CHR'ye ulaşamayan hastalarda WBC artışı. Ana sitogenetik yanıt, hematolojik yanıt, moleküler yanıt (minimal rezidüel hastalığın değerlendirilmesi), hızlandırılmış faza kadar geçen süre veya blast krizi ve hayatta kalma, ana sekonder sonlanım noktalarıdır. 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 n (%) | 534 (96,6)* | 313 (56,6)* |
| [%95 güven aralığı] | 94,7, 97,9 | 52,4, 60,8 |
| Sitogenetik yanıt | | |
| Majör yanıt n (%) | 490 (88,6)* | 129 (23,3)* |
| [%95 güven aralığı] | [85,7, 91,1] | [19,9, 27,1] |
| Tam CyR n (%) | 456 (82,5)* | 64 (11,6)* |
| Kısmi CyR n (%) | 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 |

* pM<0.001, Fischer's exact test

**Moleküler yanıt oranları erişebilir 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 yanıtızlıkların 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 düzelmeye 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.

Tedavide geçen süre ile birlikte hızlandırılmış faza veya blast krizine yıllık progresyon oranı azalmış ve dördüncü ve beşinci yıllarda yıllık % 1'den az olmuştur. 84 ayda tahmin edilen progresyonsuz sağkalım imatinib grubunda %81,2 ve kontrol grubunda %60,6 olmuştur (p < 0,001). İmatinib için herhangi bir türdeki yıllık progresyon oranları da zamanla azalmıştır.

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). Bu olaya kadar geçen zaman sonlanım noktası, IFN + Ara-C'den İmatinibe yüksek geçiş oranından büyük ölçüde etkilenir.

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 imatinib'in 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 logaritmik 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 yanıtı 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 + kısmı yanıt, kemik iliğinde %0 ila %35 Ph+ metafaz).

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

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 hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları, sırasıyla 22,9 ay ve 42,5 ay olarak hesaplanmıştır.

Miyeloid blast krizi: Bu alışma, 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 (daha önce tedavi görmemiş hastalarda %36, daha önce tedavi görmüş hastalarda %22). 600mg 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

| alışma 0110 37 aylık veri Kronik faz, IFN başarısızlığı (n=532) | alışma 0109 40.5 aylık veri Hızlanmış faz (n=235) | alışma 0102 38 aylık veri Miyeloid blast krizi (n=260) |
|--|---|--|
| Hastaların yüzdesi (%95 güven aralığı) | | |

| | | | |
|--------------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Hematolojik yanıt ¹ | % 95 (92,3-96,3) | %71 (65,3-77,2) | % 31 (25,2-36,8) |
| Tam hematolojik yanıt (THY) | % 95 | % 42 | % 8 |
| Lösemi kanıtı yok (NEL) | - | % 12 | % 5 |
| Kronik faza dönüş (RTC) | - | % 17 | % 18 |
| Majör sitogenetik yanıt ² | % 65 (61,2-69,5) | % 28 (22,0-33,9) | % 15 (11,2-20,4) |
| Tam | % 53 | % 20 | % 7 |
| (Onaylanmış ³) [%95 CI] | % 43 (38,6-47,2) | % 16 (11,3-21,0) | % 2 (0,6-4,4) |
| Kısmi | %12 | % 7 | % 8 |

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

THY: çalışma 0110 [kandaki WBC <10 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 hücresi yok, BM blast oranı <%5 ve BM dışında hastalık yok]

NEL: THY ile aynı kriterler; yalnızca ANC ≥1 x10⁹/L ve trombosit sayısı ≥20 x 10⁹/L (çalışma 0102 ve 0109'da)

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

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

²Sitogenetik yanıt kriterleri:

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

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 yanıtı kadar geçen medyan süre ile CCyR'ye 3 ila 10'uncu aylar arasında ulaşmıştır.

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

Ph+ ALL için klinik çalışmalar

Yeni teşhis edilen Ph+ ALL:

Kontrol grubuna yer vererek yapılan ve imatinibin, 55 yaş ve üzeri yeni tanı almış 55 hastada kemoterapi indüksiyonuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada (ADE10), tek ajan olarak kullanılan imatinib, kemoterapiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tam hematolojik yanıt oranı ile

sonuçlanmıştır (%50'ye karşılık %96,3, p=0,0001). Kemoterapiye yanıt vermeyen veya zayıf yanıt veren hastalarda imatinib kurtarma tedavisi olarak kullanıldığında, 11 hastanın 9'unda (%81,8) tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. Bu klinik etki, 2 haftalık tedaviden sonra, kemoterapi kolu ile karşılaştırıldığında imatinib ile tedavi edilen hastalarda, bcr-abl transkriptlerinde daha büyük bir azalmayla ilişkilendirilmiştir (p=0,02). Tüm hastalar indüksiyon sonrasında imatinib ve konsolidasyon kemoterapisi almış (bkz. Tablo 4) ve bcr-abl transkriptlerinin düzeyleri sekizinci haftada iki kolda aynı olmuştur. Çalışma tasarımı doğrultusunda beklendiği üzere, iki grup arasında remisyon süresi, hastalıksız sağkalım veya genel sağkalım açısından herhangi bir fark gözlenmemiş, ancak tam moleküler yanıt elde edilen ve minimal rezidüel hastalık düzeyinde kalan hastalarda gerek remisyon süresi (p=0,01) gerekse hastalıksız sağkalım (p=0,02) bakımından sonuçlar daha iyi olmuştur. Kontrol gruplarına yer verilmeyen dört klinik çalışmada (AAU02, ADE04, AJP01 ve AUS01) yeni tanı almış 211 Ph+ALL hastasından oluşan bir popülasyonda gözlenen sonuçlar, yukarıda tarif edilen sonuçlar ile uyumludur. Kemoterapi indüksiyonu ile kombinasyon halindeki imatinib (bkz. Tablo 4) %93'lük bir tam hematolojik yanıt oranı (değerlendirilebilir 158 hastanın 147'si) ve %90'lık bir majör sitogenetik yanıt oranı (değerlendirilebilir 21 hastanın 19'u) sonuçlarını vermiştir. Tam moleküler yanıt oranı %48 bulunmuştur (değerlendirilebilir 102 hastanın 49'u). Hastalıksız 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 ,v., gün 6, 13, 20; Daunorubisin 45 mg/m ² i.v., gün 6-7, 13-14 |
| İndüksiyon tedavisi II | CP 1 g/m ² i.v. (1 h), gün 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), gün 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oral, gün 26-46 |
| Konsolidasyon tedavisi | DEX 10 mg/m ² oral, gün 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., gün 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), gün 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) gün 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), gün 5 |
| Çalışma AJP01 | |
| İndüksiyon tedavisi | CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), gün 1; Daunorubisin 60 mg/m ² i.v. (1 h), gün 1-3; Vinkristin 1.3 mg/m ² i.v., gün 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /gün oral |
| Konsolidasyon tedavisi | Değişimli kemoterapi kürü: MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) gün 1 ile yüksek kemoterapi ve 4 siklus boyunca Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), gün 2-3 |
| İdame | VCR 1.3 g/m ² i.v., gün 1; Prednizolon 60 mg/m ² oral, gün 1-5 |
| Çalışma AUS01 | |
| İndüksiyon-konsolidasyon tedavisi | Hyper-CVAD rejimi: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), gün 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., gün 4, 11; Doksorubisin 50 mg/m ² i.v. (24 h), gün 4; Değişimli olarak DEX 40 mg/gün gün 1-4 ve 11-14 ya da MTX 1 g/m ² i.v. (24 h) gün 1 ve Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), gün 2-3 (toplam 8 kür). |
| İdame | 13 ay boyunca aylık olarak VCR 2 mg i.v.; Prednizolon 200 mg oral, 13 ay boyunca ayda 5 gün |
| Tüm tedavi rejimleri CNS profilaksisi için steroid uygulaması içermelidir. | |
| Ara-C: sitozin arabinozid; CP: siklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopürin; VM26: Teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubisin; i.v.:intravenöz. | |

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

Kohort 5'teki 50 hastadan 20'si (% 40) hematopoietik kök hücre nakli almıştır.

Tablo 5 Çalışma I2301'de imatinib ile kombinasyon halinde kullanılan kemoterapi rejimi

| | |
|---------------------------------------|--|
| Konsolidasyon bloğu 1 (3 hafta) | VP-16 (100 mg/m ² /gün, IV): 1-5. günler İfosfamid (1,8 g/m ² /gün, IV): 1-5. günler MESNA (3 saatte bir 360 mg/m ² /doz, x 8 doz/gün, IV): 1-5. günler G-CSF (5 gg/kg, SC): 6-1. günler veya en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar IT Metotreksat (yaşa düzeltilmiş): SADECE 1. gün Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 8., 15. gün |
| Konsolidasyon bloğu 2 (3 hafta) | Metotreksat (24 saatte 5 g/m ² , IV): gün 1 Leucovorin (36 saatte 75 mg/m ² , IV; 15 mg/m ² IV veya PO 6 saatte bir x 6 doz)iii: 2. ve 3. günler Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): gün 1 ARA-C (3 g/m ² /doz q 12 h x 4, IV): 2. ve 3. günler G-CSF (5 gg/kg, SC): 4-13 günler en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar |
| Yeniden indüksiyon bloğu 1 (3 hafta) | VCR (1,5 mg/m ² /gün, IV): 1, 8 ve 15. Günler DAUN (45 mg/m ² /gün bolus, IV): 1 ve 2. Günler CPM (250 mg/m ² /doz 12 saatte bir x 4 doz, IV): 3 ve 4. günler PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): gün 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): 5-14. günler veya en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 1 ve 15. Günler DEX (6 mg/m ² /gün, PO): 1-7 ve 15-21. günler |
| Yoğunlaştırma bloğu 1 (9 hafta) | Metotreksat (24 saatte 5 g/m ² , IV): 1 ve 15. günler Leucovorin (36. saatte 75 mg/m ² , IV; 15 mg/m ² IV veya PO 6 saatte bir x 6 doz)iii: 2, 3, 16 ve 17. günler Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 1 ve 22. günler VP-16 (100 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler CPM (300 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler MESNA (150 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler G-CSF (5 gg/kg, SC): 27-36. günler veya en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar ARA-C (3 g/m ² , 12 saatte bir, IV): 43, 44. günler L-ASP (6000 IUnit/m ² , IM): gün 44 |
| Yeniden indüksiyon bloğu. 2 (3 hafta) | VCR (1,5 mg/m ² /gün, IV): 1, 8 ve 15. günler DAUN (45 mg/m ² /gün bolus, IV): 1 ve 2. günler CPM (250 mg/m ² /doz 12 saatte bir x 4 doz, iv): 3 ve 4. günler PEG-ASP (2500 IUnit/m ² , IM): gün 4 G-CSF (5 gg/kg, SC): 5-14. günler veya en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 1 ve 15. günler DEX (6 mg/m ² /gün, PO): 1-7 ve 15-21. günler |

| | |
|---|---|
| Yoğunlaştırma bloğu 2 (9 hafta) | Metotreksat (24 saatte 5 g/m ² , IV): 1 ve 15. günler Leucovorin (36. saatte 75 mg/m ² , IV; 15 mg/m ² IV veya PO 6 saatte bir x 6 doz)iii: 2, 3, 16, ve 17. günler Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 1 ve 22. günler VP-16 (100 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler CPM (300 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler MESNA (150 mg/m ² /gün, IV): 22-26. günler G-CSF (5 gg/kg, SC): 27-36. günler veya en düşük değer sonrası ANC > 1500 olana kadar ARA-C (3 g/m ² , 12 saatte bir, IV): 43, 44. günler L-ASP (6000 IUnit/m ² , IM): gün 44 |
| İdame (8 haftalık döngüler) Döngü 1-4 | MTX (24 saatte 5 g/m ² , IV): gün 1 Leucovorin (36. saatte 75 mg/m ² , IV; 15 mg/m ² IV veya PO 6 saatte bir x 6 doz)iii: 2. ve 3. günler Üçlü IT tedavisi (yaşa düzeltilmiş): 1, 29. günler VCR (1,5 mg/m ² , IV): 1, 29. günler DEX (6 mg/m ² /gün PO): 1-5.; 29-33. günler 6-MP (75 mg/m ² /gün, PO): 8-28. günler Metotreksat (20 mg/m ² /hafta, PO): 8, 15, 22. günler VP-16 (100 mg/m ² , IV): 29-33. günler CPM (300 mg/m ² , IV): 29-33. günler MESNA IV 29-33. günler G-CSF (5 gg/kg, SC): 34-43. günler |
| İdame (8 haftalık döngüler) Döngü 5 | Kraniyal ışınlama (sadece Blok 5) Tanıda CNS1 ve CNS2 olan tüm hastalar için 8 fraksiyonda 12 Gy Tanıda CNS3 olan hastalar için 10 fraksiyonda 18 Gy VCR (1,5 mg/m ² /gün, IV): 1, 29. Günler DEX (6 mg/m ² /gün, PO): 1-5; 29-33. Günler 6-MP (75 mg/m ² /gün, PO): 11-56. günler (Döngü 5'in 1. gününde başlayarak 6-10 günlük kraniyal ışınlama sırasında 6-MP durdurulur. Kraniyal ışınlama tamamlandıktan sonra 1. gün 6-MP'ye başlanır.) Metotreksat (20 mg/m ² /hafta, PO): 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50. günler |
| İdame (8 haftalık döngüler) Döngü 6-12 | VCR (1,5 mg/m ² /gün, IV): 1, 29. günler DEX (6 mg/m ² /gün, PO): 1-5; 29-33. günler 6-MP (75 mg/m ² /gün, PO): 1-56. günler Metotreksat (20 mg/m ² /hafta, PO): 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50. günler |

G-CSF = granülosit koloni uyarıcı faktör, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, IV = intravenöz, SC = subkutan, IT = intratekal, PO = oral, IM = intramüsküler, ARA-C = sitarabin, CPM = siklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubisin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP =

Lasparaginaz, PEG-ASP = PEG asparaginaz, MESNA = 2-merkaptotetan sülfonat sodyum, iii = veya MTX düzeyi <0,1 pM olana kadar, 6 saatte bir = her 6 saatte bir, Gy = Gray

Çalışma AIT07, kemoterapi ile kombinasyon halinde imatinib ile tedavi edilen 128 hastayı (1 ila <18 yaş) içeren çok merkezli, açık etiketli, randomize, Faz II / III bir çalışmadır. Bu çalışmadan elde edilen güvenlik verilerinin, imatinibin Ph + ALL hastalarında güvenlik profili ile uyumlu olduğu görülmektedir.

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 imatinib'in 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/CEL ile İlgili Klinik Çalışmalar

ABL, KIT ya da PDGFR protein tirozin kinazlarla ilişkili yaşamı tehdit edici hastalıkları olan farklı hasta popülasyonlarında imatinib'in test edildiği açık-etiketli, çok merkezli bir faz II klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. Bu çalışmada, HES'i olan 14 hasta günde 100 mg ila 1000 mg dozda imatinib ile tedavi edilmiştir. Yayınlanmış 35 vaka raporu ve vaka serisinde, HES/CEL'li 162 hasta daha günde 75 mg ila 800 mg dozlarında imatinib almıştır. 176 hastadan oluşan toplam popülasyonun 117'sinde sitogenetik anormallikler değerlendirilmiştir. Bu 117 hastanın 61'inde, FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz tanımlanmıştır. Diğer 3 yayınlanmış raporda dört HES hastasının daha FIP1L1-PDGFRα pozitif olduğu bulunmuştur. 65 FIP1L1-PDGFRα füzyon kinaz pozitif hastanın tümü, aylarca

sürdürülen bir CHR elde etmiştir (raporlama sırasında sansürlenmiş 1+ ile 44+ ay arasında). Yakın tarihli bir yayında bildirildiği gibi, bu 65 hastadan 21'i, 28 aylık (aralık 13-67 ay) ortalama bir takip süresiyle tam moleküler remisyona ulaşmıştır. Bu hastaların yaşları 25 ile 72 aralığında olmuştur. Ek olarak, olgu raporlarında araştırmacılar tarafından semptomatolojide ve diğer organ disfonksiyon anormalliklerindeki gelişmeler bildirilmiştir. Kalp, sinir, deri/derialtı dokusu, solunum/göğüs/mediastinal, kas-iskelet/bağ dokusu/vasküler ve gastrointestinal organ sistemlerinde gelişmeler bildirilmiştir.

HES/CEL'li pediyatrik hastalarda kontrollü çalışma yoktur. 3 yayında PDGFR gen yeniden düzenlemeleri ile ilişkili HES ve CEL'li üç (3) hasta bildirilmiştir. Bu hastaların yaşları 2 ile 16 yıl arasında değişmiştir ve imatinib günde 300 mg / m² veya günlük 200 ile 400 mg arasında değişen dozlarda verilmiştir. Tüm hastalar tam hematolojik yanıt, tam sitogenetik yanıt ve/veya tam moleküler yanıt elde etmiştir.

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 ile 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 6'da sunulmaktadır.

Tablo 6 STIB2222 kodlu GIST çalışmasında en iyi tümör yanıtı

| | Tüm dozlar (n=147) |
|---------------------|---------------------------|
| | 400 mg n= 73 |
| | 600 mg n=74 |
| Yanıtlar | 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'luk 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, imatinib'in 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 cm 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 rekürensense 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 7'de gösterilmektedir. Düşük ve çok düşük risk gruplarında herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Genel bir sağkalım faydası gözlenmemiştir.

Tablo 7 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 (%) | | |
|--------------|---------------|-------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | | 12 aylık | 24 aylık | |
| | Düşük | 29,5 | İmatinib Plasebo'ya karşı | 0/86'ya karşı 2/90 | NE. | 100'e karşı 98,7 | 100'e karşı 95,5 |

| | | | | | | |
|------|-----------|------|-----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| NIH | 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'a 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'ye 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 (0,003; 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 8, 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 8, 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.

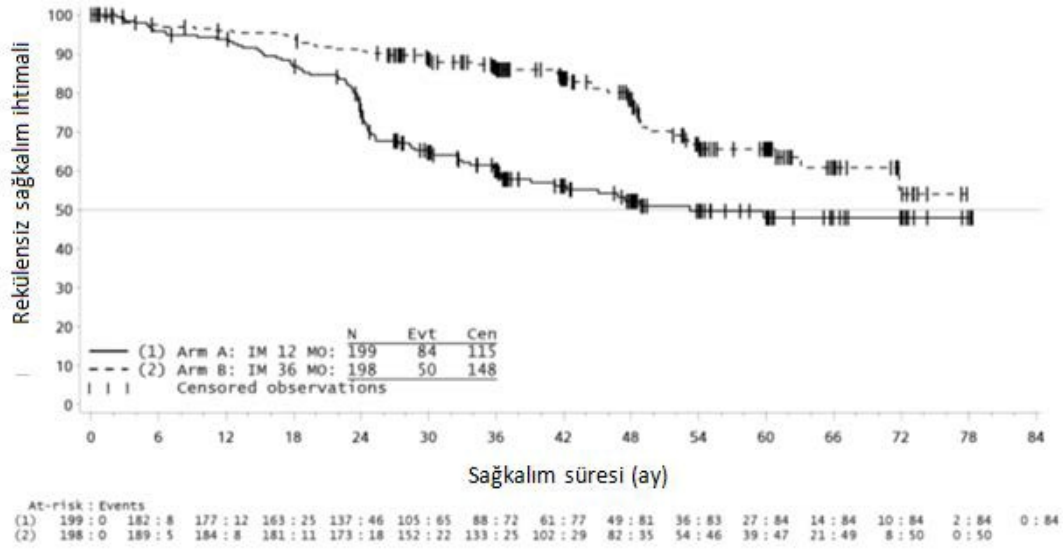
İmatinib ile 36 ay süreli tedavi, ITT analizinde, yani tüm çalışma popülasyonunun dahil edildiği analizde, 12 aylık tedaviden daha üstün bulunmuştur. Mutasyon tipine göre yapılan planlı bir alt grup analizinde, ekson 11 mutasyonları olan hastalarda 36 aylık tedavide RFS için tehlike oranı 0,35 olmuştur [%95 GA: 0,22, 0,56].

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

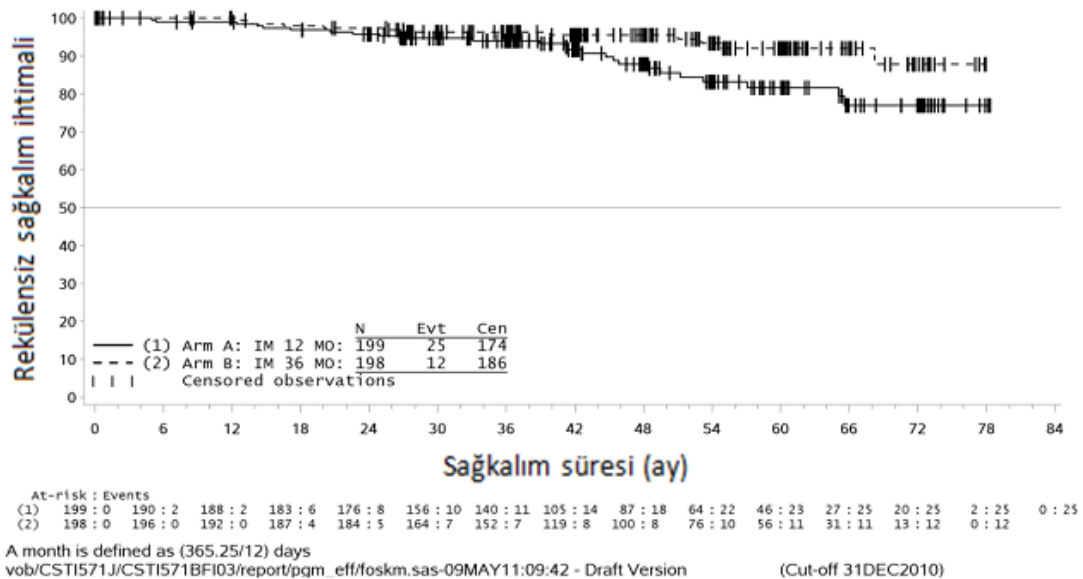
Tablo 8 12 aylık ve 36 aylık İmatinib Tedavisi (SSGXVIII/AIO Çalışması)

| | 12 aylık tedavi kolu %(GA) | 36 aylık tedavi kolu %(GA) |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| RFS | | |
| 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) |
| Sağ kalım | | |
| 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)



C-Kit pozitif GIST olan pediyatrik hastalarda kontrollü çalışma yoktur. 7 yayında GIST'li (Kit ve PDGFR mutasyonları olan veya olmayan) onyeddi (17) hasta bildirilmiştir. Bu hastaların yaşı 8 ila 18 aralığında olmuştur ve imatinib, hem adjuvan hem de metastatik koşullarda günde 300 ila 800 mg arasında değişen dozlarda verilmiştir. GIST tedavisi gören pediyatrik hastaların çoğunda c-kit veya PDGFR mutasyonlarını doğrulayan veriler bulunmamakta olup bu durum karışık klinik sonuçlara yol açmış olabilir.

5.2. Farmakokinetik Özellikler

Genel özellikler

NİBTU'nun 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 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. Geçirilmiş gastrointestinal cerrahinin ilaç absorpsiyonu üzerindeki etkisi araştırılmamıştır.

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 bileşiğine benzerdir.

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

İn vitro sonuçlar CYP3A4'ün, imatinib biyotransformasyonunu katalize eden başlıca P450 enzimi olduğunu göstermiştir. Potansiyel eşzamanlı ilaçlardan (asetaminofen, asiklovir, allopurinol, amfoterisin, sitarabin, eritromisin, flulonazol, hidroklorid, norfloksasin, penisilin V) oluşan bir panelde sadece eritromisin (IC₅₀ 50 µM) ve flukonazol (IC₅₀ 118 µM) imatinib metabolizmasında klinik açıdan anlamlı olabilecek inhibisyon göstermiştir.

İn vitro koşullarda imatinibin CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4/5'in markör substratlarının kompetitif bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir. İnsan karaciğeri mikrozomlarında Ki değerleri

sırasıyla 27, 7,5 ve 7,9 µmol/l bulunmuştur. Hastalarda imatinibin maksimal plazma konsantrasyonları 2–4 µmol/l'dir, dolayısıyla bir arada uygulanan ilaçların CYP2D6 ve/veya CYP3A4/5 aracılı metabolizmasında inhibisyon olasıdır. İmatinib, 5-fluorourasil biyotransformasyonuna müdahale etmemiştir fakat kompetitif CYP2C8 inhibisyonu (Ki = 34,7 µM) sonucu paklitaksel metabolizmasını inhibe etmiştir. Bu Ki değeri, hastalarda beklenen imatinib plazma düzeylerinin çok üzerindedir, dolayısıyla 5-fluorourasil ya da paklitakselin imatinib ile bir arada uygulanması sonucu herhangi bir etkileşim beklenmemektedir.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulamanın ardından, imatinibin t_{1/2} 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 klerensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 50 kg ağırlığındaki bir kişide klerensin 8,5 l/s, olması beklenirken, 100 kg ağırlığındaki bir kişideki klerens 11,8 l/s'e yükselmektedir. Bu değişiklikler vücut ağırlığına göre bir doz ayarlaması yapılması için yeterli olarak kabul edilmemiştir. Cinsiyetin imatinib kinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

GIST hastalarında farmakokinetik

GIST hastalarında kararlı durum maruziyeti, aynı dozajda (400 mg/gün) KML hastaları için gözlenenden 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 $EAA_{(0-24 \text{ saat})}$ değerleri bu ilacın, tekrarlanan dozlardan sonra 1,7 kat biriktiğini göstermiştir.

Hematolojik bozuklukları (KML, Ph+ALL ya da imatinib ile tedavi edilen diğer hematolojik bozukluklar) olan pediyatrik hastalarda birleştirilmiş popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak imatinib klerensi vücut yüzey alanının (VYA) artmasına paralel olarak yükselmektedir. VYA etkisi için düzeltme yapıldıktan sonra, yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi gibi diğer demografik faktörler imatinib maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkiler yapmamıştır. Yapılan analiz, günde bir kere 260 mg/m^2 (günde $400 \text{ mg}'ı$ geçmemek üzere) ya da günde bir kere 340 mg/m^2 alan (günde $600 \text{ mg}'ı$ 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 atılmazlar. Böbrek fonksiyonlarında hafif ve orta şiddette bozukluk olan hastalar, böbrek fonksiyonları normal hastalardan daha yüksek plazma değerlerine sahip görünmektedir. Artış yaklaşık olarak 1,5-2 kattır ve imatinibin güçlü bir biçimde bağlandığı plazma alfa asit glikoprotein (AGP) değerinde 1,5 katlık bir artışa karşılık gelir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda imatinibin serbest ilaç klerensi muhtemelen böbrek fonksiyonları normal hastalardakinin bir benzeridir çünkü böbrekler yoluyla atılım imatinib için minör bir eliminasyon yolunu oluşturmaktadır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri, 4.8 İstenmeyen Etkiler).

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 malarial enfeksiyonlarda kötüleşme ile sonuçlanmıştır.

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

Bir 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 ila orta dereceli bir azalma gözlenmiştir. Dişi sıçanlar çiftleşmeden önce 14 gün süreyle ve 6. gestasyon gününe kadar dozlar uygulandığında çiftleşme ya da gebe hayvan sayısında herhangi bir etki söz konusu olmamıştır. 60 mg/kg dozunda dişi sıçanlarda önemli ölçüde implantasyon sonrası fetal kayıp ve canlı fetüs sayısında azalma olmuştur. Bu etki ≤ 20 mg/kg dozlarda görülmemiştir.

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

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

Sıçanlarda juvenil gelişim toksikolojisi çalışmasında yeni hedef organ belirlenmemiştir (doğum sonrası 10 ila 70. gün). Juvenil toksikoloji çalışmasında, ortalama pediatrik maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m² düzeyinin yaklaşık 0.3 ila 2 katı düzeylerde, büyüme üzerinde geçici etkiler ve vaginal açılma ve prepusyal ayrılmada gecikme gözlenmiştir. Ayrıca, ortalama pediatrik maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m² düzeyinin yaklaşık 2 katı düzeylerde, juvenil hayvanlarda (yaklaşık olarak süttten kesilme döneminde) mortalite gözlemlenmiştir.

2 yıllık sıçan karsinogenesis 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 karsinogenesis çalışmalarından elde edilen bu bulguların insanlar için anlamı bilinmemektedir.

Erken dönem klinik çalışmalarda tanımlanmayan non-neoplastik lezyonlar kardiyovasküler sistem, pankreas, endokrin organlar ve dişlerle ilgili olmuştur. En önemli değişiklikler bazı hayvanlarda kalp yetmezliği belirtilerine yol açan kardiyak hipertrofi ve dilatasyonu içermiştir. Etkin madde imatinib, tortul tabaka organizmaları için çevresel risk oluşturur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi:

Mikrokristalin selüloz (Tip-101, Tip 102)

Hidroksipropil Metil Selüloz (E5)

Kolloidal Silikon Dioksit

Magnezyum stearat

Krospovidon XL

Povidon K-30

İzopropil Alkol

Saf su
Opadry turuncu*

*Opadry turuncu;
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Poliyeten glikol/Makrogol
Demir oksit; sarı tahriş olamayan
Kırmızı demir oksit boyar maddelerini içermektedir.

6.2. Geçimsizlikler:

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü:

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVDC-Alu blister ambalaj
NİBTU 400 mg film kaplı tablet, 30 adet, blisterde

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 Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Onko İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş
Gebze OSB2 Mah. 1700. Sk. 1703/2
Çayırova/KOCAELİ
Telefon: 0850 250 66 56
e-mail: info@onkokocsel.com

8. RUHSAT NUMARASI

2022/774

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 21.12.2022

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-