Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/149/imagliv-100-mg-film-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XE01

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İMAGLİV 100 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

İMAGLİV'in endikasyonları:

- Yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu pozitif kronik faz kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Akselere faz Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Blastik faz Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- Diğer tedavilere dirençli Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) hastalarında,
- İlk tanısı Philadelphia kromozomu pozitif kronik miyeloid lösemi (KML) olan ancak tedavi ile Philadelphia kromozomu negatif hale gelen kronik/akselere/blastik faz kronik miyeloid lösemi hastalarında,
- Kronik miyeloid lösemili (KML) olan 3 yaş ve üzerindeki çocuklarda birinci basamak tedavide,
- FIP1L1-PDGFRA füzyon geni laboratuvar incelemeleriyle gösterilen hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında kullanılabilir.

İmatinibin etkinliği, KML vakalarındaki bir bütün olarak hematolojik ve sitogenetik yanıt oranları ve hastalıksız sağkalım süresi ve sistemik mastositoz (SM), hipereozinofilik sendrom (HES) vakalarındaki hematolojik yanıt oranları göz önünde tutularak değerlendirilmektedir.
Yeni tanı konulmuş kronik fazda bulunan KML hastaları dışında, sağkalım süresinin uzadığını gösteren, kontrol grubuna yer verilerek yapılmış herhangi bir çalışma yoktur.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, KML, HES ve SM hastalıklarının tedavisinde deneyimi olan bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

Kronik Miyeloid Lösemi de (KML) Dozaj

Kronik faz KML bulunan hastalar için önerilen İMAGLİV dozajı 400 mg/gün, hızlanmış faz ya da blast krizi bulunanlar için önerilen dozaj ise 600 mg/gün'dür.
Tedavi, hasta yarar sağladığı sürece devam ettirilmelidir.
İlaca bağlı oluşan ciddi advers etki ve ağır lösemiyle ilişkili nötropeni veya trombositopeni gelişmemiş olması koşuluyla, hastalığın ilerlemesi (herhangi bir zamanda), en az 6 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt alınamaması, 12 aylık tedaviye rağmen sitogenetik cevap elde edilmemesi veya daha önce elde edilmiş olan hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybolması gibi durumlarda; kronik fazda hastalık bulunanlarda dozun 400 mg'dan 600 mg'a yükseltilmesi, ya da hızlanmış faz veya blast krizi bulunan hastalarda da dozun 600 mg'dan maksimum 800 mg günlük doza yükseltilmesi düşünülebilir.
Çocuklardaki pozoloji, vücut yüzölçümüne göre, mg/m^2 olarak hesaplanmaktadır. Kronik ve ilerlemiş faz KML vakalarında önerilen pediatrik dozlar, günde 340 mg/m^2'dir. Ancak çocuklarda kullanılan total günlük doz, erişkinlerdeki sırasıyla 400 ve 600 miligramlık eşdeğerlerini aşmamalıdır. Günlük doz, 1 defada ya da biri sabah, diğeri akşam olmak üzere 2 defada verilebilir. Dozaj önerileri şimdilik, az sayıdaki pediatrik hastada kazanılan tecrübeyi temel almaktadır (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler). İMAGLİV'in 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılması konusunda herhangi bir tecrübe mevcut değildir.

Hipereozinofilik sendrom (HES) ve sistemik mastositozda (SM) dozaj

Hipereozinofilik sendrom ve sistemik mastositoz hastalarında önerilen İMAGLİV dozajı, günde 100 mg'dır. Yanıtsız hallerde 400 mg'a dek çıkılabilir. Bu doz aşılamaz.
Tedavi, hasta fayda gördüğü sürece devam ettirilmelidir.

Advers reaksiyonlar için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

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

Eğer bilirubin, normal sınırın üst limitini (NSÜL) 3 kattan fazla aşacak şekilde yükselirse ya da karaciğer transaminazlarında NSÜL değerinin 5 katından fazla artış olursa, İMAGLİV, bilirubin düzeyleri < 1.5 x NSÜL ve transaminaz düzeyleri < 2.5 x NSÜL seviyesine ininceye kadar durdurulmalı ve daha sonra da azaltılmış günlük dozlarla devam ettirilmelidir. Yetişkinlerde doz 400 mg'dan 300 mg'a veya 600 mg'dan 400 mg'a veya 800 mg'dan 600 mg'a, çocuklarda ise 260 mg/m^2/gün'den 200 mg/m^2/gün'e veya 340 mg/m^2/gün'den 260 mg/m^2/gün'e düşürülmelidir.

Hematolojik advers reaksiyonlar

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

Tablo 1 Nötropeni ve trombositopeni için doz ayarlamaları

Eozinofili ile ilişkili SM ve FIP1L1 -PDGFR-alfa füzyon kinaz ile birlikte HES (başlangıç dozu 100 mg)	ANC<1.0x10^9/L ve/veya trombosit sayısı < 50 x10^9/L	1. ANC≥1.5x10^9/L ve trombosit sayısı ≥ 75x10^9/L oluncaya kadar İMAGLİV durdurulur. 1. İMAGLİV tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir.
Kronik faz KML, SM, HES (başlangıç dozu 400 mg)[b]	ANC<1.0x10^9/l ve/veya Trombositler < 50 x10^9/l	2. ANC ≥ 1.5 x10^9/l ve trombositler ≥ 75 x10^9/l oluncaya kadar İMAGLİV'i kesin 3. Tedaviye önceki İMAGLİV dozu ile (ciddi advers reaksiyon gelişmesinden önce) yeniden başlayın 4. ANC < 1.0x10^9/l ve/veya trombositler <50x10^9/l olacak şekilde olay tekrarladığında, 1. basamağı tekrarlayın ve İMAGLİV'e azaltılmış olarak 300 mg'lık dozla başlayın[d]
Pediyatrik kronik fazda KML (340 mg/m^2 dozda)	ANC<1.0x10^9/L ve/veya trombosit sayısı < 50 x10^9/L	1. ANC≥1.5x10^9/L ve trombosit sayısı ≥ 75x10^9/L oluncaya kadar İMAGLİV durdurulur. 2. İMAGLİV tedavisine önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyon gerçekleşmeden önceki dozda) devam edilir. 3. ANC<1.0x10^9/L ve/veya trombosit sayısının < 50x10^9/L olduğu durum yinelendiği taktirde, 1. Adım yeniden uygulanır ve İMAGLİV tedavisine doz 260 mg/m^2'ye düşülerek devam edilir.
Hızlanmış faz KML ve blast krizi (başlangıç dozu 600 mg)[c]	[a]ANC<0.5x10^9/l ve/veya Trombositler < 10 x10^9/l	1. Sitopeninin lösemiye bağlı olup olmadığını kontrol edin (kemik iliği aspiratı ya da biyopsisi) 2. Eğer sitopeni lökopeniye bağlı değil ise İMAGLİV dozunu 400 mg'a düşürün[b] 3. Eğer sitopeni 2 hafta devam ederse, dozu 300 mg'a düşürün[d]

		4. Eğer sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemiyle ilişkili değil ise ANC $\geq 1 \times 10^9$/l ve trombositler $\geq 20 \times 10^9$/l oluncaya kadar İMAGLİV'i durdurun ve daha sonra 300 mg ile tedaviye başlayın[d]
ANC = mutlak nötrofil sayısı [a]en az 1 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan [b] veya çocuklarda 260 mg/m^2 [c] veya çocuklarda 340 mg/m^2 [d] veya çocuklarda 200 mg/m^2		

Uygulama şekli:

Reçetedeki doz 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, ihtiyaç 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. İmatinib'in böbrek klerensi çok az olduğu için, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serbest ilaç klerensinde bir azalma beklenmez. Hafif ya da orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalara (Kreatin klerensi: hafif; KrCL: 40-59 ml/dakika) ve şiddetli; KrCL: < 20 ml/dakika) böbrek bozukluğu başlangıç dozu olarak, önerilen minimum doz, günlük 400 mg verilmelidir. Eldeki bilgiler çok sınırlı olmasına rağmen (bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler ve 5.2 Farmakokinetik özellikler), şiddetli böbrek yetmezliği olan ya da diyaliz gören hastalara da 400 mg'lık aynı dozda başlanabilir. 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:

İMAGLİV'in KML endikasyonunda 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanımıyla ilgili herhangi bir deneyim bulunmamaktadır. İMAGLİV'in diğer endikasyonlarda 3 yaşından küçük çocuklarda kullanılması konusundaki tecrübelerimiz çok sınırlıdır.

Geriyatrik popülasyon :

Yaşlılarda spesifik olarak imatinib farmakokinetiği araştırılmamıştır.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya eksipiyanlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İMAGLİV gastrointestinal rahatsızlık riskini minimuma indirmek için gıdalarla ya da büyük bir bardak suyla birlikte alınmalıdır.

İMAGLİV, başka ilaçlarla eşzamanlı olarak kullanıldığında önemli ilaç etkileşimleri görülme potansiyeli bulunmaktadır.(bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Ateş düşürücü olarak düzenli aralıklarla parasetamol (asetaminofen) alan bir hastanın akut karaciğer yetmezliği nedeniyle öldüğü bildirilmiştir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, parasetamol/asetaminofen kullanımında dikkatli olunmalıdır (bkz. 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İmatinib tedavisi sırasında levotiroksin replasmanı yapılan tiroidektomi hastalarında klinik hipotiroidizm olguları bildirilmiştir. Bu tür hastalarda TSH düzeyleri yakından izlenmelidir.

Karaciğer disfonksiyonu (hafif, orta şiddette ve şiddetli) olan hastalarda, periferik kan sayımları ve karaciğer enzimleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, 4.8 İstenmeyen etkiler, 5.1 Farmakodinamik özellikler, 5.2 Farmakokinetik özellikler).

İmatinib alan yeni tanı konulmuş KML hastalarının yaklaşık % 2.5'inde ciddi sıvı retansiyonu (plevra efüzyonu, ödem, pulmoner ödem, asit, yüzeysel ödem) ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalarda düzenli aralıklarla kilo kontrolü önerilir. Beklenmedik, ani bir kilo artışı dikkatli araştırılmalı ve gerektiğinde uygun destek tedavisi uygulanmalı ve terapötik önlemler

alınmalıdır. Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda ve daha önceden kardiyak hastalık hikayesi bulunanlarda bu olayların insidanslarının arttığı saptanmıştır.

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

Kardiyak komplikasyonların geliştiği hipereozinofili sendromu (HES) olan hastalarda imatinib tedavisine başlanmasına, izole kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyon eşlik etmiştir. Bu durumun sistemik steroidler kullanılarak, dolaşımı destekleyen önlemler alarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak düzeltilebileceği bildirilmiştir. Miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar (MDS/MPD) ve sistemik mastositoz yüksek eozinofil düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, eozinofil düzeylerinin yüksek olduğu MDS/MPD vakalarında, SM vakalarında ve HES vakalarında ekokardiyografik inceleme yapılmalı ve serum troponin düzeyleri ölçülmelidir. Bunlardan birinde anormallik tespit edilirse tedavi başlangıcında imatinible birlikte 1-2 hafta boyunca 1-2 mg/kg dozunda sistemik steroid kullanılması düşünülmelidir.

Laboratuvar testleri

İMAGLİV ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında imatinib tedavisine, nötropeni ya da trombositopeni eşlik etmiştir. Bununla birlikte, bu sitopenilerin ortaya çıkışı, hastalığın tedavi edildiği evreye bağlıdır ve kronik fazda KML bulunan hastalarla karşılaştırıldığında, hızlanmış fazda KML ya da blast krizinde bulunan hastalarda daha sık olmaktadır. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi İMAGLİV tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir. İMAGLİV alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalin fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar bölümünde önerildiği gibi bu laboratuvar anormallikleri, İMAGLİV tedavisi kesilerek ve/veya dozu azaltılarak kontrol edilmelidir.

İmatinib ve metabolitleri böbrek yoluyla önemli bir miktarda atılmazlar. Kreatinin klerensinin (KrCL) yaşla birlikte azaldığı bilinmektedir ve yaş imatinib kinetiğini anlamlı olarak etkilememektedir. Böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda, imatinib plazma maruziyeti böbrek fonksiyonları normal hastalardakinden daha yüksek görünmektedir (muhtemelen, imatinib-bağlayıcı bir protein olan alfa-asit glikoprotein (AGP) plazma düzeylerinin bu hastalarda daha yüksek olması nedeniyle). KrCL ölçümü ile sınıflandırıldığında, hafif (KrCL: 40-59 ml/dakika) ve şiddetli (KrCL: < 20 ml/dakika) böbrek bozukluğu olan hastalar arasında maruz kalınan imatinib

ile böbrek bozukluğunun derecesi arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Ancak, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde önerildiği gibi, tolere edilemezse imatinib başlangıç dozu düşürülebilir.

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. ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, klaritromisin) metabolizmayı azaltabilir ve imatinib konsantrasyonlarını arttırabilirler. Sağlıklı deneklere tek doz ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, imatinibe maruz kalma durumunda anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır (imatinibin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla % 26 ve % 40 artmıştır). İMAGLİV, CYP3A4 izoziminin inhibitörleri ile birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır.

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını azaltabilen ilaçlar:

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

İmatinib ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar:

İmatinib, simvastatinin (CYP3A4 substratı) ortalama C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla 2- ve 3.5 kat arttırmaktadır ve bu durum CYP3A4'ün imatinib tarafından inhibe edildiğini göstermektedir. Bu nedenle imatinib, dar bir terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratlarıyla (örn. siklosporin ya da pimozid) birlikte uygulandığında dikkatli olunmalıdır. İMAGLİV, diğer CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların da plazma konsantrasyonunu arttırabilir (örn. triazolo-benzodiazepinler, dihidropiridin kalsiyum kanal blokörleri, bazı HMG-KoA redüktaz inhibitörleri, örn. statinler, vs.).

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

İn vitro olarak İMAGLİV, CYP3A4 aktivitesini etkileyen konsantrasyonların benzeri konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP2D6 aktivitesini de inhibe etmektedir. Günde iki kez 400 mg dozda uygulanan imatinibin CYP2D6-aracılı metoprolol metabolizması üzerinde zayıf bir inhibitör etkisi vardır; metoprolol C_{maks} ve EAA değerleri yaklaşık %23 kadar artar. Metoprolol gibi CYP2D6 substratlarının imatinib ile birlikte uygulanması, ilaç-ilaç etkileşimi açısından bir risk faktörü olarak görünmemektedir ve doz ayarlaması gerekli olmayabilir.

İMAGLİV, parasetamolün in vitro O-glukuronidasyonunu inhibe eder (terapötik düzeylerdeki Ki değeri 58.5 mikromol/L) (bkz 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi D'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara tedavi sırasında etkili bir kontrasepsiyon uygulamaları önerilmelidir.

Gebelik dönemi

İmatinibin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. İMAGLİV, açıkça gerekli

olmadığı sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılması durumunda, hastaya fötüs üzerindeki potansiyel riskleri hakkında bilgi verilmelidir.

Laktasyon dönemi

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

4.7. Araç ve makina kullanmaya etkisi

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

4.8. İstenmeyen etkiler

İlerlemiş evrede maligniteler bulunan hastalarda, altta yatan hastalığa bağlı semptomların çok çeşitli olması, ilerlemesi ve beraberinde çok sayıda ilaç kullanılması nedeniyle advers olayların nedeninin saptanmasını zorlaştıran çeşitli yanıltıcı tıbbi koşullar bulunabilir.

İmatinib, çocuk hastaları da içeren KML hastalarında uzun süre oral olarak her gün kullanıldığında genellikle iyi tolere edilmiştir. Hastaların büyük bölümünde, herhangi bir zamanda advers olaylar gelişmiş, ancak bunların büyük bölümü hafif-orta şiddette olmuş; klinik çalışmalara ilaçla ilişkili advers olaylar nedeniyle devam edemeyen hastaların oranı yeni teşhis edilenlerde %2.4, interferon tedavisinin başarısız kalmasının ardından geç kronik faz vakalarında %4, interferon tedavisinin başarısız kalmasının ardından hızlanmış faz vakalarında %4 ve interferon tedavisinin başarısız kalmasının ardından blast krizi vakalarında %5 olmuştur.

En sık bildirilen ilaçla ilişkili advers olaylar hafif bulantı, kusma, diyare, miyalji, kas krampları ve döküntü olmuş, bunlar kolaylıkla tedavi edilmiştir. Yüzeyel ödemler, tüm çalışmaların ortak bir bulgusu olmuş, daha çok periorbital ya da alt ekstremite ödemleri şeklinde ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, bu ödemler nadiren ciddi olmuş, diüretiklerle, diğer destek tedavileriyle ya da bazı hastalarda İMAGLİV dozu azaltılarak tedavi edilmiştir.

Genel olarak, tüm derecelerden advers reaksiyonların insidansı ve şiddetli advers reaksiyonların insidansı, 400 mg ve 800 mg tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir.

Plevra efüzyonları, asit, pulmoner ödem ve yüzeysel ödemle birlikte ya da ödemsiz hızlı kilo alımı gibi çeşitli advers olaylar bütün olarak "sıvı retansiyonu" şeklinde tanımlanabilir. Bu olaylar genellikle İMAGLİV tedavisi kesilerek ve diüretiklerle ya da diğer uygun destek önlemleriyle tedavi edilebilir. Bununla birlikte, bu olayların çok azı ciddi ya da yaşamı tehdit eder nitelikte olmaktadır ve blast krizi olan birkaç hasta plevral efüzyon, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliğini içeren komplike bir klinik öyküyle kaybedilmiştir.

Advers reaksiyonlar en sık görülen en önce olmak üzere ve şu sınıflandırma uygulanarak sıklıklarına göre sıralanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥ 1/100, < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1000, < 1/100); seyrek (≥ 1/10,000, < 1/1000); çok seyrek (< 1/10,000), izole raporlar dahil. Aşağıda bildirilen advers reaksiyonlar ve sıklıkları, KML için yürütülen çalışmalara dayanmaktadır.

KML çalışmalarında gözlenen advers reaksiyonlar

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

Seyrek: Fungal enfeksiyon

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni, trombositopeni, anemi

Yaygın: Pansitopeni, febril nötropeni

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

Seyrek: Hemolitik anemi

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın: Anoreksi

Yaygın olmayan: Hipokalemi, iştah artışı, hipofosfatemi, iştah azalması, dehidrasyon, gut, hiperürikemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi

Seyrek: Hiperkalemi, hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Depresyon, libido azalması, anksiyete

Seyrek: Konfüzyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Göz kararması, parestezi, tat duyusu bozuklukları, hipoestezi

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

Seyrek: Kafa-içi basıncının artması, konvülziyon, optik nörit

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kapağı ödemi, lakrimasyon artışı, konjunktiva kanaması, konjunktivit, göz kuruması, bulanık görme

Yaygın olmayan: Göz tahrişi, göz ağrısı, orbita ödemi, sklera kanaması, retina kanaması, blefarit, maküla ödemi

Seyrek: Katarakt, glokom, papilödem

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı

Kardiyak hastalıklar

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

Seyrek: Aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arest, miyokard enfarktüsü, angina pektoris, perikardiyal efüzyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Kanama

Yaygın olmayan: Hipertansiyon, hematom, periferik soğukluk, hipotansiyon, Raynaud fenomeni

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Dispne, burun kanaması, öksürük

Yaygın olmayan: Plevra efüzyonu, faringolaringeal ağrı, farenjit

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

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

Seyrek: Kolit, ileus, enflamatuar barsak hastalığı

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

Yaygın olmayan: Hiperbilirübinemi, hepatit, sarılık

Seyrek: Karaciğer yetmezliği, hepatik nekroz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

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

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

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

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

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

Yaygın: Eklemlerde şişme.

Yaygın olmayan: Kaslarda ve eklemlerde sertlik

Seyrek: Kas zayıflığı, artrit

Böbrek ve idrar hastalıkları

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Sıvı retansiyonu ve ödem, yorgunluk

Yaygın: Güçsüzlük, pireksi, anazarka, titreme nöbetleri, kaslarda sertlikler

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, huzursuzluk

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Kilo artışı.

Yaygın: Kilo azalması,

Yaygın olmayan: Kanda kreatinin düzeyinin yükselmesi, kandaki kreatin fosfokinaz düzeyinin yükselmesi, kandaki laktat dehidrojenaz düzeyinin yükselmesi, kanda alkalin fosfataz düzeyinin yükselmesi,

Seyrek: Kanda amilaz düzeyinin yükselmesi.

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

Pazarlama sonrası raporlarda bildirilen istenmeyen reaksiyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Serebral ödem

Göz hastalıkları

Seyrek: Vitröz kanama

Kardiyak hastalıklar

Seyrek: Perikardit, kalp tamponadı

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Tromboz/emboli

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Akut respiratuvar yetmezlik, interstisyal akciğer hastalığı

Gastrointestinal hastalıklar

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

Seyrek: Divertikülit

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Liken keratoz, liken planuz

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Seyrek: Avasküler nekroz/kalça osteonekrozu, rabdomiyoliz/miyopati

Üreme sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Hemorajik korpus luteum, hemorajik over kisti

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 seyrektir. Evre 3 veya 4 nötropenilerin (ANC < $1.0x10^9$/L) ve trombositopenilerin (trombosit sayısı < $50x10^9$/L) blast krizindeki ve hızlanmış fazdaki sıklığı, yeni tanı konulan kronik faz KML vakalarındakinin 4-6 katıdır. Yeni tanı kronik 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 < $0.5x10^9$/L) ve trombositopeni (trombosit sayısı < $10x10^9$/L), sırasıyla yalnızca %3.6 ve < %1 oranında görülmüştür. Nötropenik ve trombositopenik periyotların ortalama süresi genellikle sırasıyla 2 ve 3. haftalar arasında ve 3 ve 4. haftalar arasında yer almıştır. Bu olaylar, genellikle İMAGLİV ile tedavinin dozu azaltılarak ya da tedavi kesilerek kontrol edilebilir, ancak bazı nadir vakalarda kalıcı olarak tedavinin bırakılmasına neden olabilir. Pediyatrik KML hastalarında en sık gözlenen toksisiteler; nötropeni, trombositopeni ve anemi dahil olmak üzere 3 ya da 4. derece sitopeniler olmuştur. Bunlar genellikle ilk birkaç ay içerisinde gerçekleşmektedir.

Biyokimya

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

4.9. Doz aşımı

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

Farklı doz aralıklarında bildirilen olaylar aşağıda verilmiştir:

Erişkinlerde doz aşımı:

1,200 ila 1,600 mg (1 ila 10 gün arasında değişen sürelerle): Bulantı, kusma, diyare, döküntü, eritem, ödem, şişme, yorgunluk, kas spazmları, trombositopeni, pansitopeni, karın ağrısı, baş ağrısı, iştahta azalma. 1,800 ila 3,200 mg (6 gün boyunca günde 3,200 mg'a kadar dozlar): Güçsüzlük, miyalji, CPK düzeyinde yükselme, bilirubin düzeyinde yükselme, gastrointestinal ağrı. 6,400 mg (tek doz): Literatürde yer alan bir vakada, bulantı, kusma, karın ağrısı, pireksi, yüzde şişme, nötrofil sayısında azalma, transaminaz düzeylerinde yükselme görülen bir hasta bildirilmiştir.

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

Pediyatrik doz aşımı:

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

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Protein-tirozin kinaz inhibitörü,

ATC kodu: LO1XE01

İmatinib, in vitro, hücresel ve in vivo düzeylerde kırılma noktalarının yoğunlaştığı bölge-Abelson (Bcr-Abl) tirozin kinazı güçlü bir şekilde inhibe eden bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Bileşik, Bcr-Abl pozitif hücre dizilerinde, Philadelphia kromozom pozitif Kronik Miyeloid

Lösemi (KML) hastalarının yeni lösemi hücrelerinde selektif olarak proliferasyonu inhibe etmekte ve apopitozisi uyarmaktadır. Ex vivo periferik kan ve kemik iliği örneklerinin kullanıldığı koloni transformasyon tahlillerinde, imatinib KML hastalarındaki Bcr-Abl pozitif kolonilerde selektif inhibisyon göstermektedir.

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

Kronik Miyeloid Lösemide Klinik Çalışmalar

İmatinibin etkinliği, bir bütün olarak elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarını ve hastalıksız sağkalım süresini temel alır. Yeni tanı konulmuş kronik fazdaki KML dışında, hastalıkla ilişkili semptomlarda düzelme gibi klinik yarar ya da artmış yaşam süresi gösteren kontrollü çalışmalar yoktur.

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

Kronik faz, yeni tanı konulmuş: Bu faz III çalışmasında, imatinib monoterapisi, interferon-alfa (IFN) + sitarabin (ARA-C) kombinasyonuyla karşılaştırılmıştır. Kullanılan tedaviye yanıt vermeyen hastaların, kullandıkları tedaviyi bırakarak diğer tedaviyi kullanmalarına izin verilmiştir. İmatinib grubundaki hastalarda günde 400 miligramlık doz kullanılmıştır. IFN grubundaki hastalar, hedef alınan günlük subkütan IFN dozu 5 MIU/m^2 + her ayın 10 günü, günde 20 mg/m^2 Ara-C kombinasyonu kullanmıştır.

16 ülkedeki 177 çalışma merkezinden toplam 1106 (her grupta 553) hasta, randomize edilmiştir. Yaşları 18-70 arasında değişmek üzere medyan 51 olan hastaların %21.9'unun, 60 yaşında ya da daha ileri yaşta olduğu görülmüştür. Verilerin bu analizde kullanılmak üzere derlendiği sıradaki (son hastanın kaydedilmesinden 7 yıl sonra) medyan ilk seçenek tedavi süresi imatinib grubunda 82, IFN (kombinasyon) grubunda 8 aydır. İmatinib ile medyan ikinci seçenek tedavi süresi 64 aydır. İmatinib grubuna ayrılmış olan hastaların % 60'ı, başlangıçta kullandıkları ilaca (imatinib) devam etmektedir. Bu hastalarda ortalama imatinib dozu 403±57 mg'dır. Genel olarak, birinci seçenek olarak imatinib alan hastalarda dağıtılan ortalama günlük doz 406±76 mg'dır. IFN + ARA-C grubundaki hastaların yalnızca %2'si başlangıçta kullandıkları tedaviye devam etmektedir. IFN + ARA-C grubunda başlangıçtaki tedaviye devam etmeyen hastalarda bunun en sık rastlanan nedeni (%14), hastaların verdikleri onayı geri çekmesi; imatinib grubuna geçenlerde ise buna en sık (hastaların %26'sında) yol açan neden, şiddetli intolerans ve hastalığın ilerlemesidir (%14). Primer bitiş noktası, hastalıksız sağkalım süresidir. Sekonder sonlanım noktalarının yanıt verileri de Tablo 2'de gösterilmektedir.

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

(En iyi yanıt oranları)	İmatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematolojik yanıt		
THY oranı *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 major yanıt (%)	% 40*	%2*
24 aydaki major yanıt (%)	54%	NA**

* p<0.001, Fischer' s exact test

**Yetersiz veri, numuneler ile yalnızca iki hasta var

Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar ≥4 hafta sonra doğrulanmalıdır):
Kandaki lökosit sayısı < 10 x10^9/L, trombosit sayısı < 450 x10^9/L, miyelosit+metamiyelosit < %5, kanda blast hücresi veya promiyelosit yok, bazofiller <%20, kemik iliği dışında hastalık yok

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

Major 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

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

Tablo 3 Birinci seçenek imatinib tedavisine verilen kümülatif yanıt tahmini

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

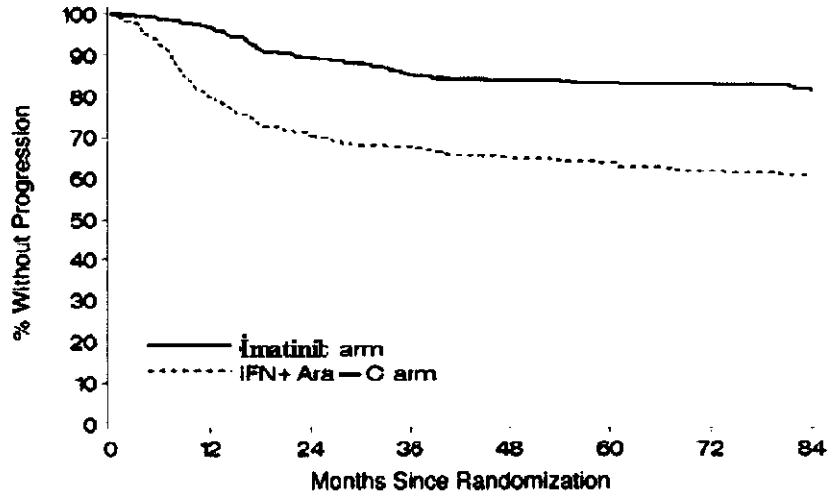
7 yıllık takipte, imatinib grubunda 93 (%16.8) olay olmuştur: 37 (%6.7) AF/BK'ye ilerleme, 31 (%5.6) MSY kaybı, 15 (%2.7) THY kaybı ya da WBC artışı ve 10 (%1.8) KML ile ilişkisiz ölüm. Buna karşılık IFN+Ara-C grubunda 165 (%29.8) olay olmuş ve bunların 130'u birinci seçenek IFN+Ara-C tedavisi sırasında meydana gelmiştir.

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

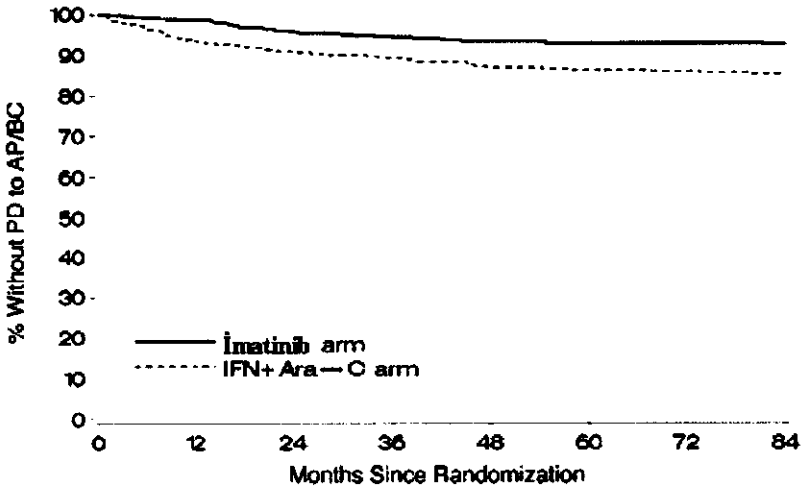
84 ayda akselere faza ya da blast krizine ilerleme olmayan hastaların tahmin edilen oranı, IFN grubu ile karşılaştırıldığında imatinib grubunda anlamlı düzeyde yüksek olmuştur (%85.1 (82,89)

karşısında %92.5 (90,95), p < 0.001) (Şekil 2). Yıllık progresyon hızı tedavide geçirilen süre ile birlikte azalmaktadır.

Şekil 1 İlerleme kaydedilinceye kadar geçen süre (ITT ilkesi)



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



İmatinib ve IFN+Ara-C gruplarında, sırasıyla, toplam 71 (%12.8) ve 85 (%15.4) hasta ölmüştür. 84 ayda randomize imatinib ve IFN+Ara-C gruplarında tahmin edilen genel sağkalım, sırasıyla %86.4 (83, 90) ve %83.3 (80, 87) düzeyindedir (p=0.073, log-rank testi). Buna ek olarak, 84 aylık verilere göre imatinib hastalarında yalnızca 31 (%5.6) ölüm (BMT öncesi) KML ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşılık IFN+Ara-C hastalarında 40 (%7.2) ölüm KML ile ilişkilendirilmiştir. Yalnızca KML ile ilişkili bu ölümler dikkate alınır ve BMT sonrası ya da diğer nedenlerle meydana gelen bütün ölümler sansürlenirse, tahmin edilen 84 aylık sağkalım oranları %93.6 ve %91.1 olmaktadır (p=0.1, log-rank testi). İmatinib tedavisinin kronik fazdaki, yeni tanı konulmuş KML'deki sağkalım etkisi, aynı rejimde IFN+Ara-C (n=325) kullanılan başka bir Faz III çalışmadan elde edilen birinci verilerle birlikte yukarıda belirtilen imatinib verilerinin retrospektif analizinde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu yayında, genel sağkalım bakımından

imatinibin IFN+Ara-C karşısındaki üstünlüğü kanıtlanmıştır ($p<0.001$); 42 ay içinde 47 (%8.5) imatinib hastası ve 63 (%19.4) IFN+Ara-C hastası ölmüştür.

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

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

Bu çalışmada kullanılan dozların günde 400 miligramdan 600 miligrama, daha sonra da 600 miligramdan 800 miligrama yükseltilmesine izin verilmiştir. Dozun günde 800 miligrama artırıldığı 40 hastadaki bazı advers reaksiyonların yüzdesinin, doz artırımından öncesine kıyasla yükseldiği görülmüştür (n=551). Gastrointestinal kanamalar, konjunktivit ve plazmadaki transaminaz ya da bilirubin düzeylerinin yükselmesi; doz artırıldığında daha sık görülen advers reaksiyonlardandır. Diğer advers reaksiyonlar ise doz artırıldıktan sonra, önceye kıyasla daha seyrek veya aynı sıklıkta görülmüştür.

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

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

kısmi yanıt, kemik iliğinde %0-35 Ph+ metafaz) oranı, bu çalışmadaki başlıca etkinlik parametresi olarak değerlendirildi.

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

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

Tam hematolojik yanıt, hiçbir lösemi kanıtının mevcut olmaması (kemik iliğindeki ve kandaki blast hücrelerinin kaybolması, ancak periferik kan tablosunda, tam yanıt için gereken düzelmenin gerçekleşmemesi) veya kronik faz kronik miyeloid lösemiye dönüş olarak tanımlanan tam hematolojik yanıt elde edilme oranı, bu çalışmanın etkinlik konusundaki değerlendirilen primer parametresiydi. Doğrulanmış hematolojik yanıt, hastaların % 71.5'inde elde edildi (Tablo 4). Bu hastalardan % 27.7'sinde ayrıca majör sitogenetik yanıt (% 20.4'ünde tam majör sitogenetik yanıt) alınmış olması önemlidir. 600 mg imatinib kullanan hastalarda bugünkü saptamalara göre tahmini medyan hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım oranları, sırasıyla 22.9 ay ve 42.5 ay olarak hesaplandı.

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

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

Tablo 4 KML vakalarında elde edilen yanıtlar

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

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

THY: çalışma 0110 [kandaki WBC <10 x10^9/L, trombosit sayısı <450x10^9/l, miyelosit + metamiyelosit <5% , kanda blast veya promiyelosit yok, bazofiller < %20, kemik iliği dışında hastalık yok] ve çalışma 0102 ve 0109 [ANC≥1.5 x10^9/L, trombosit sayısı ≥100 x 10^9/l, kanda blast hücre yok, BM blast hücresi oranı <%5 ve BM dışında hastalık yok]

NEL: THY ile aynı kriterler; yalnızca ANC ≥1 x10^9/L ve trombosit sayısı ≥20 x10^9/L (çalışma 0102 ve 0109'da)

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

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

[2]**Sitogenetik yanıt kriterleri:**

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

Pediatrik hastalar: Açık-etiketli, çok merkezli, tek kollu bir faz II çalışmaya, tanısı yeni konmuş ve tedavi edilmemiş kronik fazda KML'si olan toplam 51 pediyatrik hasta katılmıştır. Hastalara 340 mg/m^2/gün dozla imatinib tedavisi uygulanmış ve doz sınırlayıcı toksisitenin olmadığı durumlarda tedaviye ara verilmemiştir. İmatinib tedavisiyle yeni tanı konmuş pediyatrik KML hastalarında hızlı bir yanıt sağlanmış, 8 haftalık tedaviden sonra THY oranı %78 olmuştur. Yüksek THY oranıyla birlikte tam sitogenetik yanıtın (TSY) %65 oranında gerçekleştiği de gözlenmiştir; bu oran erişkinlerde gözlenene yakındır. Ayrıca, kısmi sitogenetik yanıt (KSY) %16 oranında gözlenmiştir. TSY elde edilen hastaların büyük kısmında, TSY 3 ila 10 ay arasında gelişmiş, yanıta kadar süre için medyan değer Kaplan-Meier yöntemiyle 5.6 ay olarak hesaplanmıştır.

Faz I doz artırma çalışmasına, kronik faz KML (n=15) veya blast krizinde KML ya da Ph+ akut lösemi (n=16) vakası olan toplam 31 pediatrik hasta katıldı. Hastaların büyük bölümü, önceden tedavi (%45'i BMT, %68'i polikemoterapi) görmüştü. Hastalar 260 mg/m^2/gün (n=6), 340 mg/m^2/

gün (n=11), 440 mg/m^2/gün (n=8) ve 570 mg/m^2/gün (n=6) dozunda imatinib kullandı. Sitogenetik verileri mevcut olan 13 KML vakasından 7'sinde (%54) tam, 4'ünde (%31) kısmi olmak üzere %85'inde MSY elde edildi.

SM ile İlgili Klinik Çalışmalar

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

Tablo 5 SM'de Elde Edilen Yanıt

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

*Hastada eşzamanlı olarak KML ve SM saptanmıştır

HES ile İlgili Klinik Çalışmalar

Abl, Kit ya da PDGFR protein tirozin kinazlarla ilişkili yaşamı tehdit edici hastalıkları olan farklı hasta popülasyonlarında imatinibin test edildiği açık-etiketli, çok merkezli bir faz II klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. Bu çalışmada, toplam 185 hastadan (45'i hematolojik hastalık, 140'ında çeşitli solid tümörler saptanmıştır) HES'i olan 14 hasta günde 100 mg ila 1000 mg dozda imatinib ile tedavi edilmiştir. Yayınlanmış 35 vaka raporu ve vaka serisinde, HES'i olan ve yaşları 11 ila 78 arasında değişen 162 hasta daha bildirilmiştir. Bu hastalara, günde 75 mg ila 800 mg

dozda imatinib verilmiştir. HES için tedavi edilen toplam popülasyonun (176 hasta) 107'sinde (%61) tam hematolojik yanıt, 16'sında ise (%9) kısmi hematolojik yanıt elde edilmiştir (toplam yanıt oranı %70). Yayınlanmış raporlarda ve çalışma B2225'te, tedavi edilen 176 hastadan 117'sinde sitogenetik anormallikler değerlendirilmiştir. Bu 117 hastanın 61'i, FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon kinaz pozitif bulunmuştur. Tüm bu FIPlLl-PDGFR-alfa füzyon kinaz pozitif hastalarda, tam hematolojik yanıt elde edilmiştir. 115 hastada FIP1L1-PDGFR-alfa füzyon ya negatif bulunmuştur, ya da bilinmemektedir. Bunların 62'sinde (%54) ya tam (n=46) ya da kısmi (n=16) hematolojik yanıt elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 HES'de Elde Edilen Yanıt

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

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

Karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalar

Çeşitli derecelerde (hafif, orta şiddette veya şiddetli; karaciğer fonksiyon bozukluğunun sınıflandırılması için bkz Tablo 7) karaciğer yetersizliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada imatinibe ortalama maruz kalım (doza göre normalize edilmiş EAA değeri), karaciğer fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla artmamıştır. Bu çalışma sırasında hafif karaciğer bozukluğu olan hastalarda günde 500 mg, diğer hastalarda günde 300 mg imatinib, güvenle kullanılmıştır. Orta-ileri derecede şiddetli karaciğer yetersizliği olan hastalarda yalnızca 300 miligramlık doz kullanılmıştır ama farmakokinetik analiz bunun, 400 miligramla güvenle yükseltilebileceğini göstermiştir (bkz 4.2 Pozoloji ve uygulama şekil; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; 4.8 İstenmeyen Etkiler ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler bölümleri)

Tablo 7 Karaciğer yetersizliğinin sınıflandırılması

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

ULN = Normalin üst sınırı;

SGOT, serum glutamik oksaloasetik transferaz

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen klinik çalışmalar

Değişen derecelerde (hafif, orta ve şiddetli - böbrek fonksiyonu sınıflandırması için bkz. aşağıda Tablo 8) böbrek yetmezliği olan hastalarla yürütülen bir çalışmada, maruz kalınan ortalama imatinib (doz normalize EAA), böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında 1.5-2 kat artmıştır, bu da, imatinibin güçlü bir biçimde bağlandığı bir protein olan AGP'nin plazma düzeyinde benzer bir artışa karşılık gelir. Maruz kalınan imatinib ile böbrek bozukluğunun şiddeti arasında hiçbir korelasyon gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada, hafif böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 800 mg ve orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 600 mg güvenle kullanılmıştır. Sınırlı sayıda hasta kaydedildiği için orta düzeyde böbrek yetmezliği olan hastalarda günlük 800 mg dozu test edilmemiştir. Aynı şekilde, şiddetli böbrek yetmezliği olan yalnızca 2 hasta düşük (100 mg) doza kaydedilmiş ve daha yüksek dozların hiçbiri test edilmemiştir. Çalışmaya hiçbir hemodiyaliz hastası kaydedilmemiştir. Literatür verileri, son evre böbrek hastalığı olan ve hemodiyaliz uygulanan bir kişide günlük 400 mg dozun çok iyi tolere edildiğini göstermiştir. Diyaliz, imatinibin plazma kinetiklerini engellememiştir. Böbrekler yoluyla atılım imatinib için minör bir eliminasyon yolu olduğundan, şiddetli böbrek yetmezliği olan ve diyaliz uygulanan hastalara 400 mg'lık başlangıç dozu ile tedavi uygulanabilmektedir. Ancak, bu hastalarda dikkatli olunması önerilmektedir. Tolere edilememesi halinde doz azaltılabilir ya da etki görülmemesi halinde doz arttırılabilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli; 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 5.2 Farmakokinetik özellikler bölümleri).

Tablo 8 Böbrek fonksiyonu sınıflandırması

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

CrCL = Kreatinin Klerensi

5.2. Farmakokinetik özellikler

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum :

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

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkiler:

Popülasyon farmakokinetikleri

Popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre yaşın dağılım hacmi üzerinde küçük bir etkisi olmuştur (> 65 yaşındaki hastalarda % 12 artış). Bu değişimin klinik açıdan anlamlı olmadığı

düşünülmüştür. Vücut ağırlığının imatinib klerensi üzerindeki etkisine bakıldığında, 50 kg ağırlığındaki bir kişide klerensin 8.5 l/s, olması beklenirken, 100 kg ağırlığındaki bir kişideki klerens 11.8 l/s'e yükselmektedir. Bu değişiklikler vücut ağırlığına göre bir doz ayarlaması yapılması için yeterli olarak kabul edilmemiştir. Cinsiyetin imatinib kinetiği üzerinde etkisi olmamıştır.

Yeni tanı konulmuş KML vakalarındaki Faz III çalışmada diğer popülasyon farmakokinetiği analizleri, kovariyans faktörlerinin ve birlikte kullanılan diğer ilaçların gerek klerens, gerekse hacim üzerindeki etkilerinin küçük olduğunu, doz ayarlamasına ihtiyaç bırakmadığını göstermiştir.

Çocuklarda farmakokinetik

Bir Faz I ve Faz II çalışmasında oral imatinib, pediatrik hastalarda da, erişkin hastalardaki gibi hızla emilmiştir. Çocuklarda 260 ve 340 mg/m^2 imatinible elde edilen EAA değerleri, erişkinlerde sırasıyla 400 ve 600 mg imatinible elde edilenler gibidir. 340 mg/m^2 imatinibin birinci ve sekizinci günlerdeki $EAA_{(0\text{-}24\ saat)}$ değerleri bu ilacın, tekrarlanan dozlardan sonra 1.7 kat biriktiğini göstermiştir.

Organ fonksiyonu bozukluğu

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

Farmakokinetik analiz 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, 5.1 Farmakodinamik Özellikler ve 5.2 Farmakokinetik Özellikler bölümleri)

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İmatinibin güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmalarında değerlendirilmiştir. Kemik iliği ve periferik kan imatinibin farmakolojik etkisi altında kalan hedef-organlardandır. Diğer hedef organlar arasında karaciğer ve böbrek yer almaktadır.

İmatinib, sıçanlarda embriyotoksik ve teratojen etki göstermiştir.

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

Prepusyal/klitoral bezde papüloma/karsinoma 30 ve 60 mg/kg/gün olarak saptanmıştır ve bu değer, insandaki günlük maruziyetin (EAA değerine dayanarak 400 mg/gün ya da 800 mg/gün) yaklaşık 0.5 ila 4 ya da 0.3 ila 2.4 katına, ve çocuklardaki günlük maruziyetin (EAA değerine dayanarak 340 mg/m^2) 0.4 ila 3.0 katına karşılık gelmektedir. 60 mg/kg/gün ile renal adenoma/karsinoma, mesane ve üretra papülomu, ince bağırsak adenokarsinomları, paratiroid bezi adenomları, adrenal bezlerde benign ve malign medüller tümörler ve glandüler-olmayan mide papillomaları/karsinomaları görülmüştür.

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği:

Mikrokristalize selüloz (PH 101)

Hidroksi propil metil selüloz (HPMC) E3

Mikrokristalize selüloz (PH 102)

Krospovidon (Kollidon CL)

Kolloidal silikon dioksit (Aerosil 200)

Magnezyum stearat

Film kaplama

10 mg [Opadry II Orange (85F230022)] içermektedir.

- Polivinil alkol (% 40.0 a/a)
- Polietilen glikol (Macrogol) (% 20.2 a/a)
- Sarı demir oksit (% 19.0 a/a)
- Talk (% 14.8 a/a)
- Titanyum dioksit (% 5.0 a/a)
- Kırmızı demir oksit (% 1.0 a/a)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

İMAGLİV 100 mg film tablet adlı ürünümüzün primer ambalaj malzemesi olarak Şeffaf PVC blister (0.25 mm) - (0.02 mm) Aluminyum folyo kullanılmıştır. Alt folyo olarak şeffaf Polivinil klorür (PVC), üst folyo olarak Aluminyum folyo kullanılmıştır ve primer ambalaj karton kutu içerisine yerleştirilmiştir.

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Saba İlaç San. ve Tic. A.Ş.

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

34303 Küçükçekmece/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

249/32

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ