KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLİVON 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet, 100 mg imatinibe eşdeğer 119,4685 mg imatinib mesilat içerir.

Yardımcı maddeler:
Pharmaburst 500* 2,5615 mg
*Sorbitol ve maltitol içermektedir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Beyaz renkli, yuvarlak bombeli tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

GLİVON, aşağıdakilerin tedavisinde endikedir:

- Birinci basamak tedavi olarak kemik iliği transplantasyonunun düşünülmediği, yeni tanı konmuş Philadelphia kromozomu (bcr-abl) pozitif (Ph+) kronik miyeloid lösemi (KML) olan erişkin ve pediyatrik hastalar.
- İnterferon-alfa tedavisinin başarısızlığından sonra kronik faz Ph+ KML'si olan erişkin ya da pediyatrik hastalar, akselere faz ya da blast krizindeki Ph+ KML'si olan erişkin ya da pediyatrik hastalar.
- Yeni tanı konulan Philadelphia kromozomu pozitif akut lenfoblastik lösemili (Ph+ ALL) erişkin ve pediyatrik hastalarda, kemoterapi ile entegre.
- Nüks eden veya dirençli Ph+ ALL'li erişkin hastalarda monoterapi olarak.
- Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) geni yeniden düzenlemeleri ile ilişkili miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıkları (MDS/MPD) olan erişkin hastalar.
- İleri derecede hipereozinofilik sendrom (HES) ve/veya FIP1L1-PDGFRα yeniden düzenlemesi olan kronik eozinofilik lösemi (CEL) olan erişkin hastalar.

GLİVON'un kemik iliği naklinin sonucu üzerindeki etkisi belirlenmemiştir.

GLİVON, aşağıdaki hallerde endikedir:
- Kit (CD 117) pozitif rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign gastrointestinal stromal tümörleri (GIST) olan erişkin hastaların tedavisi.

Opere edilmiş, C-KIT reseptörü pozitif bulunan erişkin GIST (gastrointestinal stromal tümör) hastalarında AFIP* kriterlerine göre yüksek risk** taşıyanlarda veya tümör perforasyonu olanlarda adjuvan tedavide üç yıl süre ile,

- Rezeke edilemeyen dermatofibrosarkoma protuberanslı (DFSP) erişkin hastaların ve cerrahi için uygun olmayan tekrarlayan ve/veya metastatik DFSP'li erişkin hastaların tedavisi.

Erişkin ve pediyatrik hastalarda imatinibin etkililiği, KML'de genel hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarına ve progresyonsuz sağkalıma, Ph+ ALL, MDS/MPD'de hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarında, HES/CEL'de hematolojik yanıt oranlarında ve rezeke edilemeyen ve/veya metastatik GIST ve DFSP'li erişkin hastalarda objektif yanıt oranları ve adjuvan GIST'te nükssüz sağkalıma dayanmaktadır. PDGFR gen yeniden düzenlemeleri ile ilişkili MDS/MPD hastalarında imatinib ile deneyim çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Yeni tanı konulan kronik faz KML dışında, bu hastalıklar için klinik bir fayda veya sağkalımın arttığını gösteren herhangi bir kontrollü çalışma yoktur.

**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, uygun olduğu şekilde, hematolojik maligniteleri ve malign sarkomları olan hastaların tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalıdır.

400 mg ve 800 mg dışındaki dozlar için (aşağıdaki dozaj önerisine bakın) 100 mg bölünemez tablet mevcuttur.

400 mg ve üzerindeki dozlar için (aşağıdaki dozaj önerisine bakınız) 400 mg'lık bir tablet (bölünebilir) mevcuttur.

Reçete edilen doz, gastrointestinal iritasyon riskini en aza indirmek için bir yemek ve büyük bir bardak su ile oral olarak uygulanmalıdır. 400 mg veya 600 mg'lık dozlar günde bir kez, 800 mg'lık doz ise sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez 400 mg olarak uygulanmalıdır.

Tabletleri yutamayan hastalar için, tabletler bir bardak su veya elma suyu içinde dağıtılabilir. Gerekli sayıda tablet, uygun hacimdeki içeceğin (100 mg tablet için yaklaşık 50 mL, 400 mg tablet için yaklaşık 200 mL) içerisine konulmalı ve kaşıkla karıştırılmalıdır. Tabletin/tabletlerin tamamen parçalanmasından hemen sonra süspansiyon uygulanmalıdır.

Erişkin hastalarda KML için pozoloji

Kronik faz KML'de erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu 400 mg/gün'dür. Kronik faz KML, aşağıdaki kriterlerin tümünün karşılanması olarak tanımlanır: kan ve kemik

iliğinde <%15 blastlar, <%20 periferik kan bazofil, >100x10^9/L trombosit sayısı.

Akselere fazdaki erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu 600 mg/gün'dür. Akselere faz, aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı olarak tanımlanır: kan veya kemik iliğinde ≥%15 fakat <%30 blast, kan veya kemik iliğinde ≥%30 blast artı promiyelosit sayısı (<%30 blast sağlayan), ≥%20 periferik kan bazofil sayısı, tedaviyle ilişkisiz olarak <100x10^9/L trombosit sayısı.

Blast krizindeki erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu 600 mg/gün'dür. Blast krizi, kan veya kemik iliğinde ≥%30 blast veya hepatosplenomegali dışındaki ekstramedüller hastalık olarak tanımlanır.

Tedavi süresi: Klinik çalışmalarda, hastalık progresyonuna kadar GLİVON tedavisine devam edilmiştir. Tam bir sitogenetik yanıt elde edildikten sonra tedaviyi durdurmanın etkisi araştırılmamıştır.

Ciddi advers ilaç reaksiyonu ve lösemi ile ilişkili olmayan ciddi nötropeni veya trombositopeni yokluğunda, aşağıdaki durumlarda, kronik faz hastalığı olan hastalarda 400 mg'dan 600 mg'a veya 800 mg'a veya akselere faz veya blast krizi olan hastalarda 600 mg'dan maksimum 800 mg'a (günde iki kez 400 mg olarak verilir) kadar doz artışları düşünülebilir: hastalık progresyonu (herhangi bir zamanda); en az 3 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt elde edilememesi; 12 aylık tedaviden sonra sitogenetik yanıt elde edilememesi; veya önceden elde edilmiş bir hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybı. Daha yüksek dozlarda advers reaksiyon insidansında artış potansiyeli göz önüne alındığında, hastalar doz artırımının ardından yakından izlenmelidir.

Çocuklarda KML için pozoloji

Çocuklar için dozaj ayarlaması, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre yapılmalıdır. Kronik faz KML ve ileri faz KML'si olan çocuklar için günlük 340 mg/m^2 doz önerilir (toplam doz 800 mg'ı geçmemelidir). Tedavi günde bir doz olarak verilebilir veya alternatif olarak günlük doz, biri sabah ve biri akşam olmak üzere iki uygulamaya bölünebilir. Doz tavsiyesi şu anda az sayıda pediyatrik hastaya dayanmaktadır (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). 2 yaşın altındaki çocukların tedavisine ilişkin deneyim bulunmamaktadır.

Ciddi advers ilaç reaksiyonu ve lösemi ile ilişkili olmayan ciddi nötropeni veya trombositopeni yokluğunda, aşağıdaki durumlarda, çocuklarda günlük 340 mg/m^2'den günde 570 mg/m^2'ye (toplam 800 mg dozu aşmamak üzere) doz artışları düşünülebilir: hastalık progresyonu (herhangi bir zamanda); en az 3 aylık tedaviden sonra tatmin edici bir hematolojik yanıt elde edilememesi; 12 aylık tedaviden sonra sitogenetik yanıt elde edilememesi; veya önceden elde edilmiş bir hematolojik ve/veya sitogenetik yanıtın kaybı. Daha yüksek dozlarda advers reaksiyon insidansında artış potansiyeli göz önüne alındığında, hastalar doz artırımının ardından yakından izlenmelidir.

Erişkin hastalarda Ph+ ALL için pozoloji

Ph+ ALL'li erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu 600 mg/gün'dür. Bu hastalığın yönetiminde uzman hematologlar, bakımın tüm aşamalarında tedaviyi denetlemelidir.

Tedavi şeması: Mevcut verilere dayanarak, yeni tanı konulan Ph+ ALL'li erişkin hastalar için kemoterapinin indüksiyon fazında, konsolidasyon ve idame fazlarında kemoterapi ile kombinasyon halinde 600 mg/gün olarak uygulandığında (bkz. Bölüm 5.1) imatinibin etkili ve güvenli olduğu kanıtlanmıştır. GLİVON tedavisinin süresi, seçilen tedavi programına göre değişebilir, ancak genellikle imatinibe daha uzun süre maruziyet daha iyi

sonuçlar vermiştir.

Nükseden veya dirençli Ph+ ALL'li erişkin hastalar için 600 mg/gün GLİVON monoterapisi güvenlidir, etkilidir ve hastalıkta progresyon oluşana kadar verilebilir.

Çocuklarda Ph+ ALL için pozoloji

Çocuklar için dozaj ayarlaması, vücut yüzey alanına (mg/m^2) göre yapılmalıdır. Ph+ ALL'li çocuklar için günlük 340 mg/m^2 doz önerilir (toplam doz 600 mg'ı geçmemelidir).

MDS/MPD için Pozoloji

MDS/MPD'li erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu, 400 mg/gün'dür.

Tedavi süresi: Şimdiye kadar gerçekleştirilen tek klinik çalışmada, hastalık progresyonuna kadar GLİVON tedavisine devam edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Analiz sırasında, tedavi süresi ortanca 47 aydır (24 gün- 60 ay).

HES/CEL için pozoloji

HES/CEL'li erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu, 100 mg/gün'dür.

Değerlendirmeler tedaviye yetersiz yanıt olduğunu gösteriyorsa, advers ilaç reaksiyonlarının yokluğunda dozun 100 mg'dan 400 mg'a çıkarılması düşünülebilir.

Hasta fayda gördüğü sürece tedaviye devam edilmelidir.

GİST için pozoloji

Rezeke edilemeyen ve/veya metastatik malign GIST'li erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu 400 mg/gün'dür.

Daha düşük dozda progrese olan hastalarda 400 mg'dan 600 mg'a veya 800 mg'a doz artışlarının etkisine ilişkin sınırlı veriler mevcuttur (bkz. Bölüm 5.1).

Tedavi süresi: GIST hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, GLİVON tedavisine hastalık progresyonuna kadar devam edilmiştir. Analiz sırasında, tedavi süresi medyan 7 aydır (7 gün ila 13 ay). Bir yanıt elde edildikten sonra tedaviyi durdurmanın etkisi araştırılmamıştır.

GİST rezeksiyonu sonrası erişkin hastaların adjuvan tedavisi için önerilen GLİVON dozu 400 mg/gün'dür. Optimal tedavi süresi henüz belirlenmemiştir. Bu endikasyonu destekleyen klinik çalışmada tedavi süresi 36 ay olmuştur (bkz. Bölüm 5.1).

DFSP için pozoloji

DFSP'li erişkin hastalar için önerilen GLİVON dozu, 800 mg/gün'dür.

<u>Advers reaksiyonlar için doz ayarlaması</u>

Hematolojik olmayan advers reaksiyonlar

GLİVON kullanımıyla ciddi hematolojik olmayan bir advers reaksiyon gelişirse, olay düzelene kadar tedavi durdurulmalıdır. Daha sonra, olayın başlangıçtaki ciddiyetine bağlı

olarak uygun şekilde tedaviye devam edilebilir.

Bilirubinde >3 x normal sınırın üst limitini (NKÜS) veya karaciğer transaminazlarında >5 x NKÜS yükselmeler oluşursa, bilirubin seviyeleri <1-,5 x NKÜS'e ve transaminaz seviyeleri <2-,5 x NKÜS'e dönene kadar GLİVON kesilmelidir. Daha sonra GLİVON ile tedaviye azaltılmış günlük dozda devam edilebilir. Erişkinlerde doz 400'den 300 mg'a veya 600'den 400 mg'a veya 800 mg'dan 600 mg'a ve çocuklarda 340'tan 260 mg/m^2/gün'e düşürülmelidir.

Hematolojik advers reaksiyonlar

Ciddi nötropeni ve trombositopeni için aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi doz azaltılması veya tedaviye ara verilmesi önerilir.

Nötropeni ve trombositopeni için doz ayarlamaları:

HES/CEL (başlangıç dozu 100 mg)	ANC <1,0 x 10^9/L ve/veya trombosit <50 x 10^9/L	1. ANC≥1,5 x 10^9/L ve trombosit ≥75 x 10^9/L olana kadar GLİVON'u durdurun. 2. GLİVON ile tedaviye önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyondan önceki) devam edin.
Kronik faz KML, MDS/MPD ve GIST (başlangıç dozu 400 mg) HES/CEL (400 mg dozunda)	ANC <1,0 x 10^9/L ve/veya trombosit <50 x 10^9/L	1. ANC≥1,5 x 10^9/L ve trombosit ≥ 75 x 10^9/L olana kadar GLİVON'u durdurun. 2. GLİVON ile tedaviye önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyondan önceki) devam edin. 3. ANC<1,0 x 10^9/L ve/veya trombosit sayısının <50 x 10^9/L olması durumunda, 1. adımı tekrarlayın ve 300 mg'lık azaltılmış dozda GLİVON'a devam edin.
Pediyatrik kronik faz KML (340 mg/m^2 dozunda)	ANC <1,0 x10^9/L ve/veya trombosit <50 x 10^9/L	1. ANC≥1,5 x 10^9/L ve trombosit ≥75 x 10^9/L olana kadar GLİVON'u durdurun. 2. GLİVON ile tedaviye önceki dozda (yani ciddi advers reaksiyondan önceki) devam edin. 3. ANC<1,0 x10^9/L ve/veya trombosit <50 x10^9/L'nin tekrarlaması durumunda, 1. adımı tekrarlayın ve 260 mg/m^2'lik azaltılmış dozda GLİVON'a devam edin.
Akselere faz KML ve blast krizi ve Ph+ ALL (başlangıç dozu 600 mg)	[a]ANC <0.5x 10^9/L ve/veya trombosit <10 x 10^9/L	1. Sitopeninin lösemi ile ilişkili olup olmadığını kontrol edin (ilik aspirasyonu veya biyopsi). 2. Sitopeni lösemi ile ilişkili değilse, GLİVON dozunu 400 mg'a azaltın. 3. Sitopeni 2 hafta devam ederse, 300 mg'a kadar azaltın. 4. Sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemi ile ilişkili değilse, ANC≥1,0 x 10^9/L ve trombosit ≥20 x 10^9/L olana kadar GLİVON'u durdurun ve ardından 300 mg'da tedaviye devam edin.

Pediyatrik akselere faz KML ve blast krizi (başlangıç dozu 340 mg/m^2)	[a]ANC <0.5 x 10^9/L ve/veya trombosit <10 x 10^9/L	1. Sitopeninin lösemi ile ilişkili olup olmadığını kontrol edin (ilik aspirasyonu veya biyopsi). 2. Sitopeni lösemi ile ilişkili değilse, GLİVON dozunu 260 mg/m^2'ye azaltın. 3. Sitopeni 2 hafta devam ederse, 200 mg/m^2'ye azaltın. 4. Sitopeni 4 hafta devam ederse ve hala lösemi ile ilişkili değilse, ANC≥1,0 x 10^9/L ve trombosit ≥20 x 10^9/L olana kadar GLİVON'udurdurun ve ardından 200 mg/m^2'de tedaviye devam edin.
DFSP (800 mg dozda)	ANC <1.0x10^9/L ve/veya trombosit <50 x10^9/L	1. ANC ≥1,5 x 10^9/L ve trombosit ≥75 x 10^9/L olana kadar GLİVON'u durdurun. 2. 600 mg dozda GLİVON ile tedaviye devam edin. 3. ANC <1,0 x 10^9/L ve/veya trombositlerin <50 x 10^9/L olması durumunda, 1. Adımı tekrarlayın ve 400 mg'lık azaltılmış dozda GLİVON'a devam edin.
ANC = mutlak nötrofil sayısı [a] en az 1 aylık tedaviden sonra ortaya çıkan		

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

2 yaşın altındaki KML'li ve 1 yaşın altındaki Ph+ALL'li çocuklarda deneyim bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1). MDS/MPD, DFSP, GIST ve HES/CEL'li çocuklarda çok sınırlı deneyim mevcuttur.

18 yaşından küçük MDS/MPD, DFSP, GIST ve HES/CEL'li çocuklarda imatinibin güvenliliği ve etkililiği klinik çalışmalarda kanıtlanmamıştır. Şu anda mevcut yayınlanmış veriler Bölüm 5.1'de özetlenmiştir, ancak pozoloji ile ilgili herhangi bir öneride bulunulmamaktadır.

Karaciğer yetmezliği

İmatinib esas olarak karaciğer yoluyla metabolize edilir. Hafif, orta veya şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalara önerilen minimum günlük 400 mg doz verilmelidir. Tolere edilmezse doz azaltılabilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Karaciğer fonksiyon bozukluğu sınıflandırması:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu	Karaciğer fonksiyon testleri
Hafif	Toplam bilirubin: = 1,5 NÜS AST: >NÜS (normal olabilir veya total bilirubin >NÜS ise <NÜS olabilir)
Orta	Toplam bilirubin: >1,5-3,0 NÜS AST: herhangi
Şiddetli	Total bilirubin: >3-10 NÜS AST: herhangi
NÜS = normalin üst sınırı AST = aspartat aminotransferaz	

Böbrek yetmezliği

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara veya diyaliz hastalarına başlangıç dozu olarak önerilen minimum günlük 400 mg doz verilmelidir. Ancak bu hastalarda dikkatli olunması önerilir. Tolere edilmezse doz azaltılabilir. Tolere edilirse, etkisizlik için doz artırılabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Geriyatrik popülasyon

İmatinibin farmakokinetiği, özellikle yaşlı kişilerde çalışılmamıştır. 65 yaş ve üstü hastaların %20'sinden fazlasını içeren klinik çalışmalarda erişkin hastalarda yaşa bağlı anlamlı farmakokinetik farklılıklar gözlenmemiştir. Yaşlı hastalar özelinde belirli bir doz önerisi bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif maddeye veya eksipiyanlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 6.1).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

GLİVON, başka ilaçlarla birlikte uygulandığında, ilaç etkileşimleri görülme potansiyeli bulunmaktadır. GLİVON, proteaz inhibitörleri, azol antifungaller, belirli makrolitler (bkz. Bölüm 4.5), dar terapötik pencereye sahip CYP3A4 substratları (örn. siklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, dosetaksel, kinidin) veya varfarin ve diğer kumarin türevleri ile birlikte verildiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

İmatinib ve CYP3A4 enzimini indükleyen tıbbi ürünlerin (örn. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampisin, fenobarbital veya Hypericum perforatum [Sarı kantaron]) birlikte eşzamanlı kullanımı, GLİVON maruziyetini önemli ölçüde azaltarak terapötik başarısızlık riskini artırabilir. Bu nedenle kuvvetli CYP3A4 indükleyicilerinin ve imatinibin birlikte eşzamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Hipotiroidizm:

GLİVON tedavisi sırasında levotiroksin replasmanı yapılan tiroidektomi hastalarında klinik hipotiroidizm olguları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu tür hastalarda tiroid stimule edici hormon (TSH) düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hepatotoksisite:

GLİVON temel olarak karaciğerde metabolize olur ve atılımın yalnızca %13'ü böbrekler aracılığıyladır. Karaciğer disfonksiyonu (hafif, orta ve şiddetli) olan hastalarda, periferik kan sayımları ve karaciğer enzimleri dikkatli bir şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2, 4.8, 5.1 ve 5.2). GIST hastalarında karaciğer yetmezliğine sebebiyet verebilecek karaciğer metastazları 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. İmatinibin karaciğer fonksiyon bozukluğu

ile ilişkili olduğu bilinen kemoterapi rejimleriyle kombine edildiği durumlarda karaciğer fonksiyonu dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Sıvı retansiyonu:

GLİVON alan yeni tanı konulmuş KML hastalarının yaklaşık %2,5'inde ciddi sıvı retansiyonu (plevral efüzyon, ödem, pulmoner ödem, assit, 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. Bu nedenle kardiyak disfonksiyonu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Kalp hastalığı 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 okült infiltrasyon görüldüğü hastalarda izole kardiyojenik şok/sol ventrikül disfonksiyonu olguları, imatinib tedavisine başlanmasıyla beraber oluşan HES hücre degranülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu durumun sistemik steroidler kullanılarak, dolaşımı destekleyen önlemler alarak ve imatinib tedavisini geçici olarak durdurarak geri dönüşebileceği bildirilmiştir. İmatinib ile yaygın olmayan kardiyak yan etkiler bildirildiği için, HES/CEL (kronik eozinofilik lösemi) popülasyonunda GLİVON tedavisine başlamadan önce dikkatli bir yarar/zarar (risk) değerlendirmesi yapılmalıdır.

PDFGR gen yeniden düzenlemeleri ile miyelodisplastik/miyeloproliferatif hastalıklar yüksek eozinofil düzeyleri ile ilişkili olabilir. Bu nedenle, eozinofil düzeylerinin yüksek olduğu MDS/MPD hastalarında ve HES/CEL hastalarında imatinib uygulanmadan önce 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 profilaktik sistemik steroid kullanılması düşünülmelidir.

Gastrointestinal kanama:

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

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

Tümör lizis sendromu:

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

Hepatit B reaktivasyonu:

Hepatit B virüsü (HBV) kronik taşıyıcısı olan hastalarda, BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörleri ile tedavi sonrası, Hepatit B reaktivasyonu ortaya çıkmıştır. Bazı vakalar, karaciğer nakli veya ölüme sebep olan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanır.

GLİVON tedavisine başlanmadan önce, hastalar HBV enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Pozitif HBV serolojisine sahip (aktif hastalığı olanlar dahil) ve tedavi sırasında HBV enfeksiyonu için pozitif test sonucu veren hastalarda, tedavi başlatılmadan önce karaciğer hastalığı ve HBV tedavisi konusunda uzman hekimlere danışılmalıdır. GLİVON ile tedaviye ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, tedavi boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra birkaç ay boyunca aktif HBV enfeksiyonu bulgu ve belirtileri için yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Fototoksisite:

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

Trombotik mikroanjiyopati:

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

Laboratuvar testleri:

GLİVON ile tedavi sırasında düzenli olarak tam kan sayımları yapılmalıdır. KML hastalarında imatinib ile tedavi, nötropeni ya da trombositopeni ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu sitopenilerin ortaya çıkışı, hastalığın tedavi edildiği evreye bağlıdır ve kronik fazda KML bulunan hastalarla karşılaştırıldığında, hızlanmış fazda KML ya da blast krizinde bulunan hastalarda daha sık olmaktadır. Bu durumda, Bölüm 4.2'de önerildiği gibi GLİVON tedavisi kesilebilir ya da dozu azaltılabilir.

GLİVON alan hastalarda karaciğer fonksiyonu (transaminazlar, bilirubin, alkalen fosfataz) düzenli olarak takip edilmelidir.

Böbrek fonksiyonu bozuk olan hastalarda, imatinib plazma maruziyetinin, böbrek fonksiyonu normal olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir; bunun olası nedeni imatinibe bağlanan bir protein olan alfa-asit glikoproteinin (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 ile 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 yönetim 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. ALL pediatrik popülasyonunda yapılan gözlemsel bir çalışmada benzer sonuçlar gözlemlenmiştir. İmatinib tedavisi görmekte olan çocuklarda büyümenin yakından izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

GLİVON, maltitol içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu ilaç her tablet başına 0,0538 mg sorbitol içerir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İmatinibin plazma konsantrasyonlarını artırabilen ilaçlar:

Sitokrom P450 izoenzimlerinden CYP3A4 aktivitesini inhibe eden maddeler (örn. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakinavir, telaprevir, nelfinavir ve boseprevir gibi proteaz inhibitörleri; ketokonazol, itrakonazol, posakonazol ve varikonazol gibi azol antifungal ajanlar; eritromisin, klaritromisin ve telitromisin gibi belirli makrolidler) metabolizmayı azaltabilir ve imatinib konsantrasyonlarını artırabilirler. Sağlıklı deneklere tek doz ketokonazol (bir CYP3A4 inhibitörü) ile birlikte uygulandığında, imatinibe maruz kalma durumunda anlamlı bir artış ortaya çıkmıştır (imatinibin ortalama C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %26 ve %40 artmıştır). GLİVON, CYP3A4 ailesinin 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*) GLİVON'a maruz kalmayı anlamlı şekilde azaltabilir ve potansiyel olarak tedavinin başarısızlık riskini arttırabilir. Tedavi öncesi verilen birden fazla 600 mg rifampisin dozunun ardından tek bir 400 mg imatinib 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. imatinib ile tedavi edilen malign gliomalı hastalarda karbamazepin, okskarbazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici antiepileptik ilaçlar (EIAED'ler) alırken benzer sonuçlar gözlenmiştir. İmatinib için plazma EAA, EIAED kullanmayan hastalara kıyasla %73 azalmıştır. Rifampisin veya diğer güçlü CYP3A4 indükleyicileri ile imatinibin birlikte eşzamanlı

kullanımından kaçınılmalıdır.

GLİVON ile plazma konsantrasyonu değişebilen ilaçlar:

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

GLİVON, *in vitro* koşullarda, CYP3A4 aktivitesini etkileyen benzer konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzim CYP2D6 aktivitesini inhibe eder. Günde iki kez 400 mg dozda uygulanan imatinibin, CYP2D6-aracılı metoprolol metabolizması üzerinde bir inhibitör etkisi vardır; metoprolol C_{maks} ve EAA değerleri yaklaşık %23 kadar artar (%90 GA [1,16-1,30]). İmatinib, CYP2D6 substratları ile birlikte 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.

GLİVON, *in vitro* ortamda parasetamol O- glukuronidasyon 58,5 mikromol/ŁL 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 GLİVON ve parasetamol birlikte eşzamanlı kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Levotiroksin kullanan tiroidektomi hastalarında GLİVON birlikte uygulandığında levotiroksine plazma maruziyeti azalabilir (bkz. Bölüm 4.4). Bu nedenle dikkat önerilir. Bununla birlikte gözlenen etkileşimin mekanizması halen bilinmemektedir.

Ph+ ALL hastalarında kemoterapiyle birlikte imatinib uygulanmasıyla ilgili klinik deneyim bulunmaktadır (bkz. Bölüm 5.1), ancak imatinib ve kemoterapi rejimleri arasındaki ilaç-ilaç etkileşimleri iyi tanımlanmamıştır. İmatinibin advers etkileri, örn. hepatotoksisite, miyelosupresyon ya da diğerleri artış gösterebilir ve L-asparaginaz ile eşzamanlı kullanımın hepatotoksite artışıyla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, GLİVON'un kombinasyonda kullanımı özel dikkat gerektirmektedir.

İmatinib, özellikle metotreksat yüksek dozlarda (>500 mg/m²) kullanıldığında, metotreksatın vücuttan atılmasını geciktirme potansiyeline sahip olabilir. GLİVON metotreksat ile birlikte verildiğinde dikkatli olunması önerilir.

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

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 gebe kadınlarda kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. İmatinib alan kadınlarda, spontan düşükler ve bebekte konjenital anomalilerle ilgili pazarlama sonrası raporlar mevcuttur. Ancak, hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) ve fetüs için potansiyel risk bilinmemektedir. GLİVON, kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Gebelik sırasında kullanılması durumunda, hastaya fetüs 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 ve metabolit için 0,9 olarak belirlenerek metabolitin süte daha fazla geçtiğini düşündürmüştür. 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 GLİVON tedavisi sırasında ve tedavi durdurulduktan sonra en az 15 gün boyunca bebeklerini emzirmemelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makina kullanmaya etkisi

Hastalara imatinib ile tedavi sırasında baş dönmesi, bulanık görme ya da somnolans 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 birlikte 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'ünde 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 (≥%10) ilaçla ilişkili advers reaksiyonlar, hafif bulantı, kusma, ishal, abdominal ağrı, yorgunluk, kas ağrısı, kas krampları ve döküntü olmuştur. Yüzeysel ödemler, tüm çalışmalarda yaygın bir bulgu olmuş ve temelde periorbital ya da alt uzuv ödemleri şeklinde tarif edilmiştir. Bununla birlikte, bu ödemler nadiren şiddetli olmuş ve diüretiklerle, diğer destekleyici önlemlerle veya imatinib dozu azaltılarak kontrol edilebilmiştir.

İmatinib, Ph+ ALL hastalarında yüksek doz kemoterapi ile kombine edildiğine transaminaz yükselmesi ve hiperbilirubinemi formunda geçici karaciğer toksisitesi gözlenmiştir. Sınırlı güvenlilik veritabanı göz önünde bulundurulduğunda, çocuklarda şu ana kadar bildirilen advers olaylar, erişkin Ph+ ALL hastalarında bilinen güvenlilik profili ile uyumludur. Ph+ ALL hastası çocuklardaki güvenlilik veritabanı çok sınırlı olmakla birlikte herhangi bir yeni güvenlilik endişesi tanımlanmamıştır.

Plevral efüzyon, asit, 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 GLİVON 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. Pediyatrik klinik çalışmalarda özel bir güvenlilik bulgusu söz konusu olmamıştır.

İzole bir vakadan daha fazlası olarak bildirilen advers reaksiyonlar, sistem organ sınıfına ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu standart kullanılarak tanımlanmıştır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000, <1/100); seyrek (≥1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler, her sıklık grubu içinde, en sık görülen başta olacak şekilde sıklık sırasına göre sunulmaktadır.

Advers reaksiyonlar ve sıklıkları, Tablo 3'te listelenmiştir.

Tablo 3: Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Yaygın olmayan:	Herpes zoster, herpes simplex, nazofarenjit, pnömoni[1], sinüzit, selülit, üst solunum yolu enfeksiyonu, influenza, idrar yolu enfeksiyonu, gastroenterit, sepsis
Seyrek:	Fungal enfeksiyon
Bilinmiyor:	Hepatit B reaktivasyonu*
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	
Seyrek:	Tümör lizis sendromu
Bilinmiyor	Tümör kanaması/tümör nekrozu*
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Bilinmiyor:	Anafilaktik şok*
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 mikroanjiyopati
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın:	Anoreksi
Yaygın olmayan:	Hipokalemi, iştah artışı, hipofosfatemi, iştah azalması, dehidrasyon, gut, hiperürisemi, hiperkalsemi, hiperglisemi, hiponatremi
Seyrek:	Hiperkalemi, hipomagnezemi
Psikiyatrik hastalıkları	
Yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Depresyon, libido azalması, anksiyete
Seyrek:	Konfüzyon
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı[2]
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, konvülsiyon, optik nörit
Bilinmiyor:	Serebral ödem*
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Göz kapağı ödemi, lakrimasyon artışı, konjonktiva 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:	Vitröz kanama*
Kulak ve iç kulak hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Vertigo, kulak çınlaması, işitme kaybı
Kardiyak hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Palpitasyonlar, taşikardi, konjestif kalp yetmezliği[3], pulmoner ödem

Seyrek:	Aritmi, atriyal fibrilasyon, kardiyak arest, miyokart enfarktüsü, angina pektoris, perikardiyal efüzyon
Bilinmiyor:	Perikardit*, kalp tamponadı*
Vasküler hastalıkları[4]	
Yaygın:	Al basması, kanama
Yaygın olmayan:	Hipertansiyon, hematom, subdural hematom, periferik soğukluk, hipotansiyon, Raynaud fenomeni
Bilinmiyor:	Tromboz/emboli*
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	
Yaygın:	Dispne, burun kanaması, öksürük
Yaygın olmayan:	Plevral efüzyon[5], faringolaringeal ağrı, farenjit
Seyrek:	Plevra ağrısı, pulmoner fibroz, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama
Bilinmiyor:	Akut respiratuvar yetmezlik[11]*, interstisyal akciğer hastalığı*
Gastrointestinal hastalıkları	
Çok yaygın:	Bulantı, ishal, kusma, dispepsi, karın ağrısı[6]
Yaygın:	Aşırı miktarda bağırsak gazları, karında gerilme, gastro-özofageal reflü, kabızlık, ağız kuruması, gastrit
Yaygın olmayan:	Stomatit, ağız ülserasyonu, gastrointestinal kanama[7], geğirme, melena, özofajit, asit, gastrik ülser, kan kusma, dudak iltihabı, disfaji, pankreatit
Seyrek:	Kolit, ileus, enflamatuar bağırsak 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 yetmezliği[8], 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, pannikülit[12]
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), pemfigus*
Bilinmiyor:	Palmar-plantar eritrodisestezi sendromu (el-ayak sendromu)*, likenoid keratoz*, liken planus*, toksik epidermal nekroliz*, eozinofili ve sistemik semptomlarla ilaç döküntüsü (DRESS sendromu)*, psödoporfiri*
Kas-iskelet ve bağ dokusu hastalıkları	
Çok yaygın:	Kas spazmları ve krampları, miyalji dahil kas-iskelet ağrısı[9], artralji, kemik ağrısı[10]
Yaygın:	Eklemlerde şişme

Yaygın olmayan:	Kaslarda ve eklemlerde sertlik, osteonekroz*
Seyrek:	Kas zayıflığı, artrit, rabdomiyoliz/miyopati
Bilinmiyor:	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
Seyrek:	Hemorajik korpus luteum/hemorajik over kisti
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, keyifsizlik
Laboratuvar bulguları	
Çok yaygın:	Vücut ağırlığı artışı
Yaygın:	Vucüt ağırlığı 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

* 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 muskuloskeletal 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.

[12] Eritema nodosum dahil

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 net bir şekilde hastalığın evresine de bağlı olmuş, 3. veya 4. derece nötropenilerin (ANC <1,0 x 10^9/L) ve trombositopenilerin (trombosit sayısı <50 x 10^9/L) sıklığı, kronik faz KML'de yeni tanı almış hastalarla karşılaştırıldığında (%16,7 nötropeni ve %8,9 trombositopeni) blast krizi ve akselere fazda 4 ila 6 kat daha yüksek (nötropeni ve trombositopeni için sırasıyla %59-64 ve %44-63) bulunmuştur. 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 epizodların medyan süresi, genellikle sırasıyla 2 ve 3. haftalar arasında ve 3 ve 4. haftalar arasında yer almıştır. Bu olaylar, genellikle GLİVON 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 tedavinin ilk birkaç ayı içerisinde ortaya çıkmaktadır.

Rezeke edilemeyen ve/veya metastatik GIST bulunan hastalarda yapılan çalışmada, 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 (WBC) 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 medyan süresi yaklaşık 1 hafta olmuştur.) kontrol altına alınmıştır. KML hastalarının %1'inden azında karaciğer laboratuar anormallikleri nedeniyle tedavi, sürekli olarak kesilmiştir. GIST hastalarının (çalışma B2222) %6,8'inde 3. veya 4. evre ALT (alanin aminotransferaz); %4,8'inde 3. veya 4. evre AST (aspartat aminotransferaz) yükselmeleri gözlemlenmiştir. Bilirubin yüksekliği, %3'ün altında olmuştur.

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 TKİ'lerle ilişkili olarak hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı vakalar, karaciğer transplantasyonuna veya ölümcül sonuçlara yol açan akut karaciğer yetmezliği veya fulminan hepatit ile sonuçlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak

izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı

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

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, 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 hücresel olayları da inhibe edebilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

İmatinib, Bcr-Abl tirozin kinazı *in vitro*, hücresel ve *in vivo* seviyelerde güçlü bir şekilde inhibe eden bir protein-tirozin kinaz inhibitörüdür. Bileşik, Philadelphia kromozomu pozitif KML ve akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarından alınan taze lösemik hücrelerin yanı sıra Bcr-Abl pozitif hücre dizilerinde proliferasyonu seçici olarak inhibe eder ve apoptozu indükler.

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), PDGF-R ve kök hücre faktörü (Stem cell factor - SCF), c-KIT tirozin kinazların reseptörü için bir inhibitördür ve PDGF- ve SCF- aracılı hücresel olayları inhibe eder. *In vitro* olarak, imatinib, aktive edici bir KIT mutasyonunu ekspres eden GIST hücrelerinde proliferasyonu inhibe eder ve apopitozu uyarır.

PDGF reseptörünün veya Abl protein tirozin kinazların çeşitli ortak proteinlere füzyonunun veya yapısal PDGF üretiminin bir sonucu olan yapısal aktivasyonun, MDS/MPD, HES/CEL ve DFSP'nin patojenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. İmatinib, düzensiz PDGFR veya Abl kinaz aktivitesinin yönlendirdiği sinyalizasyonu ve hücre proliferasyonunu inhibe eder.

Kronik Miyeloid Lösemide Klinik Çalışmalar

İmatinibin etkinliği, bir bütün olarak elde edilen hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarını ve hastalıksız sağkalım süresini temel alır. Yeni tanı almış kronik faz 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.

Tüm klinik çalışmalarda hastaların %38-40'ı ≥60 yaşında ve hastaların %10-12'si ≥70 yaşındadır.

Kronik faz, yeni tanı konulmuş: Erişkin hastalarda yapılan bu faz III çalışmada, tek ajan imatinib veya interferon-alfa (IFN) artı sitarabin (Ara-C) kombinasyonu ile tedavi karşılaştırılmıştır. Yanıtsızlık (6 ayda tam hematolojik yanıt (THY) olmaması, artan WBC, 24 ayda majör sitogenetik yanıt (MSY) olmaması), yanıt kaybı (THY veya MSY kaybı) veya tedaviye şiddetli intolerans gösteren hastaların alternatif tedavi koluna geçmelerine izin verilmiştir. İmatinib kolunda hastalar, günlük 400 mg ile tedavi edilmiştir. IFN grubunda, hastalar 10 gün / ay boyunca subkutan Ara-C 20 mg/m^2/gün ile kombinasyon halinde subkutan olarak 5 MIU/m^2/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 veya üzerindedir. %59'u erkek ve %41'i kadın; %89,9'u beyaz ve %4,7'si siyahi hastalardan oluşmuştur. Son hastanın çalışmaya alınmasından yedi yıl sonra, imatinib ve IFN kollarında medyan birinci basamak tedavi süresi sırasıyla 82 ve 8 ay olmuştur. İmatinib ile ikinci 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, THY veya MSY kaybı ya da uygun terapötik tedaviye rağmen bir CHR'ye ulaşamayan hastalarda WBC artışı. Majör sitogenetik yanıt, hematolojik yanıt, moleküler yanıt (minimal rezidüel hastalığın değerlendirilmesi), hızlandırılmış faza veya blast krizine kadar geçen süre ve hayatta kalma, ana sekonder sonlanım noktalardır. Yanıt verileri Tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 4: Yeni tanı konulan KML çalışmasındaki yanıtlar (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 (%)	153/305=%50,2	8/83=%9,6
24 aydaki majör yanıt (%)	73/104=%70,2	3/12=%25
84 aydaki majör yanıt (%)	102/116=%87,9	3/4=%75

* p<0,001, Fischer's exact test
**Moleküler yanıt oranları erişilebilir örneklere bağlıdır.
Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar ≥4 hafta sonra doğrulanmalıdır):
Kandaki WBC sayısı <10x10^9/L, trombosit sayısı <450 x10^9/L, miyelosit+metamiyelosit <%5; kanda blast hücresi veya promiyelositler yok, bazofiller <%20, ekstramedüller tutulum 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.
Majör moleküler yanıt kriterleri: Standart bir başlangıç değeri üzerinden Bcr-Abl transkriptlerinin miktarında (gerçek zamanlı kantitatif ters transkriptaz PCR testi ile ölçülür) ≥3 logaritmalık periferik kan azalmasında.

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

7 yıllık takipte, imatinib grubunda 93 (%16,8) progresif 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 WBC (beyaz kan hücresi) 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 akselere faz veya blast krizine ilerlemeyen hastaların tahmini oranı, IFN koluna kıyasla imatinib kolunda önemli ölçüde daha yüksekti (%92,5'e karşı %85,1, p<0.001). 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 progresyonsuz sağkalım tahmini oranı imatinib grubunda %81,2 ve kontrol grubunda %60,6 bulunmuştur (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'e (83, 90) karşı %83,3 (80, 87) düzeyindedir (p=0,073, log-rank testi). Bu olaya kadar geçen zaman sonlanım noktası, IFN + Ara-C'den imatinibe 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 retrospektif analizde, genel sağkalım bakımından imatinibin IFN+Ara-C karşısındaki üstünlüğü kanıtlanmıştır (p<0,001); 42 ay içinde 47 (%8,5) imatinib hastası ve 63 (%19,4) IFN+Ara-C hastası ölmüştür.

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

Bu çalışmada günde 400 mg'dan 600 mg'a, ardından günde 600 mg'dan 800 mg'a doz artırımlarına izin verilmiştir. 42 aylık izlem sonrasında 11 hasta sitogenetik yanıtlarında doğrulanmış bir kayıp (4 hafta içinde) deneyimlemiştir. Bu 11 hastanın 4'ünde doz günde 800 mg'a artırılmış olup hastaların 2'si sitogenetik yanıtı tekrar elde etmiş (1'inde kısmi, 1'inde tam; tam yanıt elde eden ayrıca moleküler yanıta 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 başarısızlığı: 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 ≥25 x 10^6 IU/hafta dozlarda IFN tedavisi görmüştür ve hepsi de geç kronik fazdadır; tanıdan itibaren geçen medyan süre 32 aydır. Çalışmanın birincil etkililik değişkeni majör sitogenetik yanıt oranıdır (tam yanıt artı kısmı yanıt, kemik iliğinde %0 ila %35 Ph+ metafaz).

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

Hızlanmış faz: Hızlanmış faz hastalığı olan 235 yetişkin hasta kaydedilmiştir. İlk 77'sinde tedaviye günde 400 mg ile başlanmıştır; daha sonra çalışma protokolü, daha yüksek imatinib dozlarının kullanılmasına olanak tanıyacak şekilde düzenlenmiş ve geriye kalan 158 hasta, başlangıçta 600 mg imatinib kullanmıştır.

Birincil etkililik değişkeni, ya tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtı olmaması (yani ilik ve kandan blastların temizlenmesi, fakat tam yanıtlar için tüm periferik kan parametrelerinde iyileşme olmaması) ya da kronik faz KML'ye geri dönüş olarak rapor edilen hematolojik yanıt oranı olmuştur. Doğrulanmış hematolojik yanıt, hastaların %71,5'inde elde edilmiştir (Tablo 3). Önemli olarak, hastaların %27,7'si aynı zamanda majör bir sitogenetik yanıt elde etmiş olup bunların %20,4'ünde (%16 doğrulanmıştır) yanıt tam olmuştur. 600 mg ile tedavi edilen hastalar için, medyan progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için mevcut tahminler sırasıyla 22,9 ve 42,5 aydır.

Miyeloid blast krizi: Miyeloid blast krizi olan 260 hasta kaydedilmiştir. 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"). İlk 37 hastaya 400 mg ile başlanmış, daha sonra protokol daha yüksek doza izin verecek şekilde değiştirilmiş ve geri kalan 223 hastaya 600 mg başlanmıştır.

Primer etkililik değişkeni, hızlanmış faz çalışmasında olduğu gibi aynı kriterler kullanılarak tam hematolojik yanıt, lösemi kanıtının mevcut olmaması veya kronik faza dönüş olarak tanımlanan, hematolojik yanıt oranı olmuştur. Bu çalışmada hastaların %31'inde hematolojik yanıt elde edilmiştir (daha önce tedavi görmemiş hastalarda %36, daha önce tedavi görmüş hastalarda %22). 600 mg imatinib kullanan hastalardaki hematolojik yanıt oranı, 400 mg imatinib kullanmış olanlara kıyasla daha yüksektir (%16'ya karşılık %33, p=0,0220). Daha önceden tedavi edilmemiş ve tedavi edilmiş hastaların mevcut medyan 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 5: Yetişkin KML çalışmalarında elde edilen yanıtlar

	Çalışma 0110 37 aylık veri Kronik faz, IFN başarısızlığı (n=532)	Çalışma 0109 40,5 aylık veri Hızlanmış faz (n=235)	Çalışma 0102 38 aylık veri Miyeloid blast krizi (n=260)
	Hastaların yüzdesi (GA %95)		
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 (22-33,9)	%15 (11,2-20,4)
Tam	%53	%20	%7

(Onaylanmış[3]) [%95 GA] Kısmi	%43 (38,6-47,2) %12	%16 (11,3-21) %7	%2 (0,6-4,4) %8

[1]**Hematolojik yanıt kriterleri (bütün yanıtlar ≥4 hafta sonra doğrulanmış olmalıdır):**
THY: çalışma 0110 [kandaki WBC <10 x10^9/L, trombosit sayısı <450 x10^9/L, miyelosit + metamiyelosit <5% ; kanda blast veya promiyelosit yok; bazofiller <%20, ekstramedüller tutulum yok] ve çalışma 0102 ve 0109 [ANC ≥1,5 x10^9/L, trombosit sayısı ≥100 x10^9/L, kanda blast hücresi yok, BM blast hücresi<%5 ve ekstramedüller hastalık yok]
NEL: THY ile aynı kriterler; yalnızca ANC ≥1,0 x10^9/L ve trombosit sayısı ≥ 20 x10^9/L (sadece 0102 ve 0109)
RTC: BM ve PB blast hücresi<%15; BM ve PB blast hücresi + promiyelosit oranı <%30, PB bazofil oranı <%20, dalak ve karaciğer hariç ekstramedüller hastalık yok (sadece 0102 ve 0109 için).
BM = kemik iliği, PB = periferik kan
[2]**Sitogenetik yanıt kriterleri:**
Majör yanıtta hem tam hem de kısmi yanıtlar birleştirmiştir: tam (%0 Ph+ metafazı), kısmi (%1–35)
[3]**İlk kemik iliği çalışmasından en az bir ay sonra gerçekleştirilen ikinci kemik iliği sitogenetik değerlendirmesiyle doğrulanan tam sitogenetik yanıt.**

Pediyatrik popülasyon: 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/m^2/gün (n=5), 340 mg/m^2/gün (n=9), 440 mg/m^2/gün (n=7) ve 570 mg/m^2/gün (n=5) imatinib dozları ile tedavi edilmiştir. Kronik faz KML'si ve mevcut sitogenetik verileri olan 9 hastadan 4'ü (%44) ve 3'ü (%33) %77'lik bir MSY oranıyla sırasıyla tam ve kısmi sitogenetik yanıt elde etmiştir.

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/m^2/gün imatinib ile tedavi edilmiş, doz sınırlayıcı toksisitesi hariç ara verilmemiştir. imatinib tedavisi yeni tanı konmuş pediyatrik KML hastalarında, 8 haftalık tedavi sonrasında %78 THY oranı ile hızlı yanıt sağlamaktadır. Yüksek THY oranına, hastaların %65'inde tam sitojenik yanıt (TSY) gelişimi eşlik etmiş olup bu oran, erişkinlerde gözlenen sonuç ile karşılaştırılabilir niteliktedir. Ek olarak, hastaların %16'sında kısmı sitojenik yanıt (KSY) gözlenmiş, bu da %81 MSY değerini vermiştir. TSY'ye ulaşan hastaların büyük çoğunluğu, Kaplan-Meier tahmine dayalı 5,6 aylık yanıta kadar geçen medyan süre ile TSY'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:

İmatinibin, 55 yaş ve üzeri yeni tanı almış 55 hastada kemoterapi indüksiyonuyla karşılaştırıldığı kontrollü bir çalışmada (ADE10), tek ajan olarak kullanılan imatinib, kemoterapiye kıyasla anlamlı derecede daha yüksek tam hematolojik yanıt oranı ile sonuçlanmıştır (%96,3'e karşılık %50, 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 6: 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 (*de novo* 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 (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m^2/12 h i.v. (3 h), gün 1-4; Mitoksantron 10 mg/m^2 i.v., gün 3-5; MTX 15 mg intratekal, gün 1; Metilprednizolon 40 mg intratekal, gün 1
Çalışma ADE04	
Faz öncesi	DEX 10 mg/m^2 oral, gün 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., gün 3-5; MTX 15 mg intratekal, gün 1

İndüksiyon tedavisi I	DEX 10 mg/m^2 oral, gün 1-5; VCR 2 mg i.v., gün 6, 13, 20; Daunorubisin 45 mg/m^2 i.v., gün 6-7, 13-14
İndüksiyon tedavisi II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 h), gün 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), gün 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 oral, gün 26-46
Konsolidasyon tedavisi	DEX 10 mg/m^2 oral, gün 1-5; Vindesine 3 mg/m^2 i.v., gün 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 h), gün 1; Etoposide 250 mg/m^2 i.v. (1 h) gün 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), gün 5
Çalışma AJP01	
İndüksiyon tedavisi	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 h), gün 1; Daunorubisin 60 mg/m^2 i.v. (1 h), gün 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m^2 i.v., gün 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m^2/gün oral
Konsolidasyon tedavisi	Değişimli kemoterapi kürü: MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h) gün 1 ile yüksek kemoterapi ve 4 siklus boyunca Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 h), gün 2-3
İdame	VCR 1,3 g/m^2 i.v., gün 1; Prednizolon 60 mg/m^2 oral, gün 1-5
Çalışma AUS01	
İndüksiyon-konsolidasyon tedavisi	Hyper-CVAD rejimi: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), gün 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., gün 4, 11; 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: Teniposit; VCR: vinkristin; IDA: idarubisin; i.v.: intravenöz.

Pediyatrik popülasyon: I2301 çalışmasında, Ph+ ALL'si olan toplam 93 pediyatrik, ergen ve genç yetişkin hasta (1 ila 22 yaşları arasında) 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/m^2/gün) ile tedavi edilmiştir. İmatinib, 1-5 arası kohortlarda aralıklı olarak uygulanmış, kohorttan kohorta süre artmış ve imatinib daha erken başlamıştır: en düşük yoğunlukta imatinibi grup 1 ve en yüksek yoğunlukta imatinibi grup 5 almıştır (ilk kemoterapi kürleri sırasında sürekli günlük imatinib dozlaması ile gün cinsinden en uzun süre). Kohort 5 hastalarında (n=50) kemoterapi ile kombinasyon halinde tedavi kürünün erken dönemlerinde imatinibe sürekli günlük maruziyet, imatinibsiz standart kemoterapinin uygulandığı tarihsel kontrollerle (n=120) karşılaştırıldığında 4 yıllık olaysız sağkalımı (EFS) artırmıştır (sırasıyla %69,6'ya karşılık %31,6). Kohort 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 7: 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 mcg/kg, SC): 6-15. 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 mcg/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 mcg/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 x6 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 mcg/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 mcg/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 x6 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 mcg/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 mcg/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 = siklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubisin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. coli L-ASP = L-asparaginaz, PEG-ASP = PEG asparaginaz, MESNA = 2-merkaptoetan sülfonat sodyum, iii = veya MTX düzeyi <0,1 mcmol olana kadar, q6h = 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 güvenlilik verilerinin, imatinibin Ph + ALL hastalarında güvenlilik profili ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Nüksetmiş/tedaviye refrakter Ph+ ALL

İmatinib, yineleyen/refrakter 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/refrakter 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.

MDS/MPD'de klinik çalışmalar

Bu endikasyonda imatinib ile deneyim çok sınırlıdır ve hematolojik ve sitogenetik yanıt oranlarına dayanmaktadır. Klinik bir fayda veya artan sağkalımı gösteren kontrollü çalışma yoktur. Abl, Kit veya PDGFR protein tirozin kinazlarla ilişkili yaşamı tehdit eden hastalıklardan muzdarip çeşitli hasta popülasyonlarında imatinibin test edildiği bir açık etiketli, çok merkezli, faz II klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. Bu çalışma, günde 400 mg imatinib ile tedavi edilen MDS/MPD'li 7 hastayı içermektedir. Üç hasta tam hematolojik yanıt (THY) ve bir hasta kısmi hematolojik yanıt (KHY) vermiştir. Orijinal analiz sırasında, PDGFR gen yeniden düzenlemeleri saptanan dört hastadan üçünde hematolojik yanıt (2 THY ve 1 KHY) gelişmiştir. Bu hastaların yaşları 20 ile 72 arasında değişmektedir.

PDGFR-β yeniden düzenlemesi olan ve imatinib ile tedavi edilmiş miyeloproliferatif neoplazmalardan muzdarip hastalarda uzun vadeli güvenlilik ve etkililik verilerini toplamak için gözlemsel bir kayıt çalışması (çalışma L2401) yapılmıştır. Bu kayıt çalışmasında yer alan 23 hasta, medyan 7,2 yıl (0,1 ile 12,7 yıl) boyunca medyan günlük 264 mg (aralık: 100 ile 400 mg) dozda imatinib almıştır. Bu kayıt çalışmasının gözlemsel yapısı nedeniyle, kayıtlı 23 hastanın sırasıyla 22, 9 ve 17'si için hematolojik, sitogenetik ve moleküler değerlendirme verileri mevcuttur. Konservatif olarak, eksik verileri olan hastaların yanıt vermeyenler olduğu varsayıldığında, 20/23 (%87) hastada THY, 9/23 (%39,1) hastada TSY ve 11/23 (%47,8) hastada MY gözlemlenmiştir. En az bir geçerli değerlendirmesi olan hastalardan yanıt oranı hesaplandığında, THY, TSY ve MY için yanıt oranı sırasıyla 20/22 (%90,9), 9/9 (%100) ve 11/17 (%64,7) olmuştur.

Ayrıca 13 yayında MDS/MPD'li 24 hasta daha bildirilmiştir. 21 hasta günlük 400 mg imatinib ile tedavi edilirken, diğer 3 hasta daha düşük dozlar almıştır. On bir hastada PDGFR gen yeniden düzenlemeleri tespit edilmiştir, bunlardan 9'u bir THY ve 1 KHY elde etmiştir. Bu hastaların yaşları 2 ile 79 arasında değişmiştir. Yakın tarihli bir yayında, bu 11 hastanın 6'sından alınan güncellenmiş bilgiler, tüm bu hastaların sitogenetik remisyonda (32-38 ay aralığında) kaldığını ortaya koymuştur. Aynı yayında, PDGFR gen yeniden düzenlemeleri olan 12 MDS/MPD hastasından (B2225 çalışmasından 5 hasta) uzun süreli takip verileri bildirilmiştir. Bu hastalar medyan 47 ay (24 gün- 60 ay aralığında) imatinib almıştır. Bu hastaların 6'sında takip süresi, artık 4 yılın üzerindedir. On bir hasta hızlı THY elde etmiştir; RT-PCR ile ölçüldüğünde 10'unda sitogenetik anormallikler tamamen düzelmiş ve füzyon transkriptleri azalmış ya da kaybolmuştur. Hematolojik ve sitogenetik yanıtlar, sırasıyla medyan 49 ay (19-60 aralığı) ve 47 ay (16-59 aralığı) boyunca sürdürülmüştür. Genel sağkalım tanıdan itibaren 65 aydır (aralık 25-234). Genetik translokasyonu olmayan hastalara imatinib uygulaması, genellikle herhangi bir iyileşme sağlamamaktadır.

MDS/MPD'li pediatrik hastalarda kontrollü çalışma yoktur. Dört yayında PDGFR gen

yeniden düzenlemeleriyle ilişkili MDS/MPD'li beş (5) hasta bildirilmiştir. Bu hastaların yaşları 3 ay ile 4 yıl arasında değişmiştir ve imatinib günde 50 mg dozda veya günde 92,5 ila 340 mg/m^2 arasında değişen dozlarda verilmiştir. Tüm hastalarda tam hematolojik yanıt, sitogenetik yanıt ve/veya klinik yanıt elde edilmiştir.

HES/CEL 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 HES/CEL'i olan 14 hasta, günde 100 mg ila 1000 mg dozda imatinib ile tedavi edilmiştir. Yayınlanmış 35 vaka raporu ve vaka serisinde bildirilen HES/CEL'li 162 hasta daha günlük 75 mg ila 800 mg dozlarında imatinib almıştır. 176 hastadan oluşan toplam popülasyonun 117'sinde sitogenetik anormallikler değerlendirilmiştir. Bu 117 hastanın 61'inde FIP1L1-PDGFRα 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 THY elde etmiştir (raporlama sırasında sansürlenen 1+ ila 44+ ay arasında). Yakın tarihli bir yayında bildirildiği gibi, bu 65 hastadan 21'i, 28 aylık (aralık 13-67 ay) medyan 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 doku, 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 ila 16 yıl arasında değişmiştir ve imatinib günde 300 mg/m^2 veya günlük 200 ila 400 mg arasında değişen dozlarda verilmiştir. Tüm hastalarda tam hematolojik yanıt, tam sitogenetik yanıt ve/veya tam moleküler yanıt elde edilmiştir.

Rezeke edilemeyen ve/veya metastatik GIST'de yapılan klinik çalışmalar

Rezeke edilemeyen 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 hastaların yaşları, 18 ila 83 arasındadır ve patolojik olarak rezeke edilemeyen ve/veya metastatik Kit-pozitif malign GİST 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 8'de sunulmaktadır.

Tablo 8: STIB2222 kodlu GIST çalışmasında en iyi tümör yanıtı

En iyi yanıt	**Tüm dozlar (n=147)** **400 mg n= 73** **600 mg n=74** **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 yanıta ulaşmıştır (medyan takip süresi 31 ay). Yanıta 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 ulaşılamamıştır. 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 yanıta ve 21 hasta hastalık stabilizasyonuna ulaşarak %26'lık genel klinik yarar sonucunu vermiştir. Eldeki güvenlilik verilerinden yola çıkılarak, 400 mg veya 600 mg daha düşük günlük dozlarında progrese olan hastalarda dozun günde 800 mg'a çıkarılmasının, imatinibin güvenlilik 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. İmmünhistokimya 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 rekürense ya da herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre şeklinde tanımlanan rekürenssiz sağkalım (RFS) olmuştur.

İmatinib RFS'de anlamlı uzama sağlamış, imatinib grubunda hastaların %75'i 38. ayda rekürenssiz iken plasebo grubundaki hastaların %75'i 20. ayda rekürenssiz 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 mevcuttu. Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) ve Silahlı Kuvvetler Patoloji Enstitüsü (AFIP) risk sınıflandırmalarına göre yapılan alt grup analizlerinin sonuçları Tablo 9'da gösterilmektedir. Düşük ve çok düşük risk gruplarında herhangi bir fayda gözlenmemiştir. Genel bir sağkalım faydası

gözlenmemiştir.

Tablo 9: NIH ve AFIP risk sınıflandırmasına göre Z9001 çalışması RFS analiz özeti

Risk Kriteri	Risk Seviyesi	Hasta yüzdesi (%)	Olay sayısı/ Hasta sayısı	Genel tehlike oranı (95% GA)*		RFS oranları (%)
					12 aylık	24 aylık
			İmatinib Plasebo'ya karşı		İmatinib Plasebo'ya karşı	İmatinib Plasebo'ya karşı
NIH	Düşük	29,5	0/86'e karşı 2/90	NE	100'e karşı 98,7	100'e karşı 95,5
	Orta	25,7	4/75'e karşı 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100'e karşı 94,8	97,8'e karşı 89,5
	Yüksek	44,8	21/140'e karşı 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8'e karşı 64,0	80,7'ye karşı 46,6
AFIP	Çok düşük	20,7	0/52'e karşı 2/63	NE	100'e karşı 98,1	100'e karşı 93
	Düşük	25	2/70'e karşı 0/69	NE	100'e karşı 100	97,8'e karşı 100
	Orta	24,6	2/70'e karşı 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9'a karşı 90,8	97,9'a karşı 73,3
	Yüksek	29,7	16/84'e karşı 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7'ye karşı 56,1	79,9'a karşı 41,5
*Full takip periyodu; NE-Tahmin edilebilir değil						

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

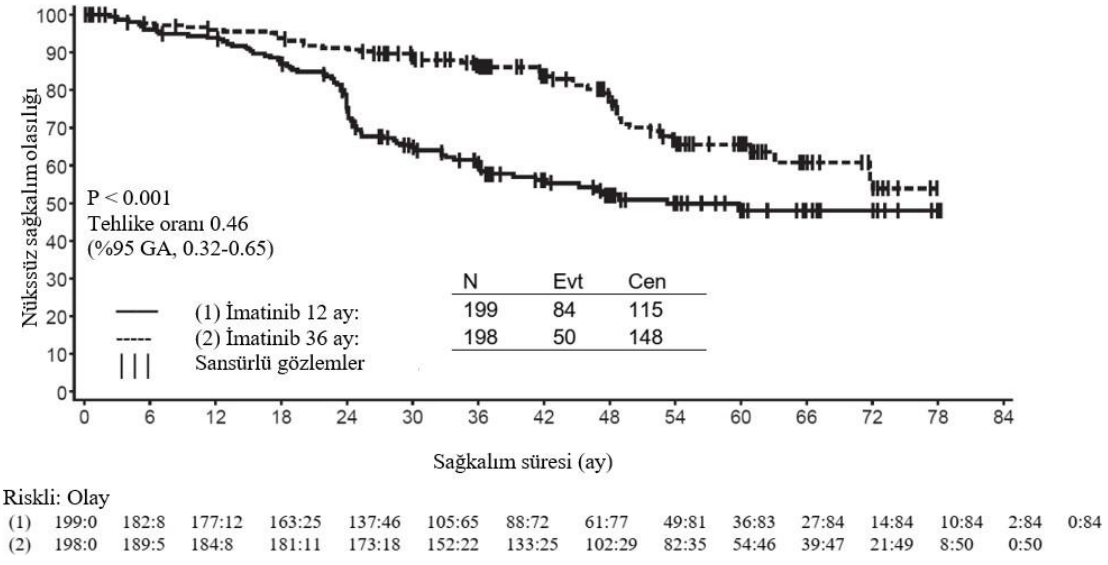
Toplam ölüm sayısı 12 aylık tedavi kolu için 25 ve 36 aylık tedavi kolu için 12 şeklinde olmuştur.

İmatinib ile 36 ay süreli tedavi, ITT analizinde, yani tüm çalışma popülasyonun dahil edildiği analizde, 12 aylık tedaviden daha üstün bulunmuştur. Mutasyon tipine göre yapılan planlı bir alt grup analizinde, ekson 11 mutasyonları olan hastalarda 36 aylık tedavide RFS için tehlike oranı 0,35 olmuştur [%95 GA: 0,22, 0,56]. Gözlemlenen olay sayısının düşük olması sebebiyle, daha az yaygın olan mutasyon alt grupları için herhangi bir sonuç çıkartılamamaktadır.

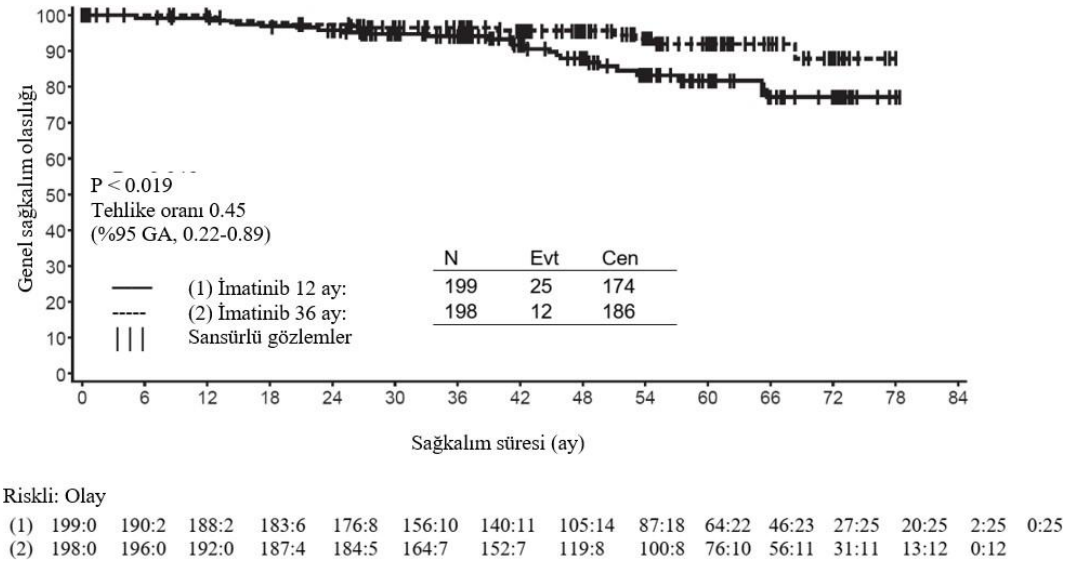
Tablo 10: 12 aylık ve 36 aylık İmatinib Tedavisi (SSGXVIII/AIO Çalışması)

	12 aylık tedavi kolu	**36 aylık tedavi kolu**
RFS	**%(GA)**	**%(GA)**
12 ay	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 ay	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94)
36 ay	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 ay	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 ay	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Sağkalım		
36 ay	94 (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 rekürenssiz 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 bulunmamaktadır. 7 yayında GIST'li (Kit ve PDGFR mutasyonları olan veya olmayan) onyedi (17) hasta bildirilmiştir. Bu hastaların yaşı, 8 ila 18 aralığında olmuştur ve imatinib, hem adjuvan hem de metastatik koşullarda günde 300 ile 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.

DFSP'de klinik çalışmalar

Günlük 800 mg imatinib ile tedavi edilen DFSP'li 12 hastayı içeren faz II, açık etiketli, çok merkezli bir klinik çalışma (çalışma B2225) yürütülmüştür. DFSP'li hastaların yaşı, 23 ile 75 arasında değişmiştir; DFSP metastatiktir, ilk rezektif cerrahiyi takiben lokal olarak nüksetmiştir ve çalışmaya giriş sırasında daha fazla rezektif cerrahiye uygun görülmemiştir. Etkililiğin birincil kanıtı, objektif yanıt oranlarına dayanmıştır. Biri tamamen ve 8'i kısmen olmak üzere, kayıtlı 12 hastadan 9'u yanıt vermiştir. Kısmi yanıt verenlerden üçü, daha sonra ameliyatla hastalıksız hale getirilmiştir. B2225 çalışmasında medyan tedavi süresi, 6,2 aydır ve maksimum süre 24,3 aydır. Yayınlanmış 5 vaka raporunda imatinib ile tedavi edilen 6 DFSP hastası daha bildirilmiştir ve yaşları 18 ay ile 49 yıl arasında değişmektedir. Yayınlanmış literatürde bildirilen erişkin hastalar, günlük 400 mg (4 vaka) veya 800 mg (1 vaka) imatinib ile tedavi edilmiştir. Üçü tamamen ve 2'si kısmen olmak üzere beş (5) hasta yanıt vermiştir. Yayınlanan literatürde medyan tedavi süresi 4 hafta ile >20 ay arasında değişmektedir. İmatinib tedavisine yanıt verenlerin neredeyse tamamında translokasyon t(17:22)[(q22:q13)] veya bunun gen ürünü mevcuttur.

DFSP'li pediatrik hastalarda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Üç yayında DFSP ve PDGFR gen yeniden düzenlemelerine sahip beş (5) hasta bildirilmiştir. Bu hastaların yaşı yenidoğan ile 14 yaş arasında değişmektedir ve imatinib günde 50 mg dozda veya günde 400 ila 520 mg/m^2 arasında değişen dozlarda verilmiştir. Tüm hastalar, kısmi ve/veya tam yanıt elde etmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

İmatinibin 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 emilimi 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 ana metabolit, ana ilaca benzer *in vitro* etki gösteren N-demetile edilmiş piperazin türevidir. Bu metabolitin plazma EAA değerinin imatinibin EAA değerinin sadece %16'sı olduğu bulunmuştur. N-demetile metabolitin plazma proteinlerine bağlanması, asıl bileşiğinkine benzerdir.

İmatinib ve N-demetil metaboliti birlikte, dolaşımdaki radyoaktivitenin yaklaşık %65'ini oluşturmuştur ($EAA_{(0\text{-}48saat)}$). 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, hidroksiüre, norfloksasin, penisilin V) oluşan bir panelde sadece eritromisin (IC_{50} 50 mikromolar) ve flukonazol (IC_{50} 118 mikromolar) 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 K_i değerleri sırasıyla 27, 7,5 ve 7,9 mikromol/L bulunmuştur. Hastalarda imatinibin maksimal plazma konsantrasyonları 2–4 mikromol/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 (K_i = 34,7 mikromol) sonucu paklitaksel metabolizmasını inhibe etmiştir. Bu K_i 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:

Oral ^{14}C işaretli bir imatinib dozundan sonra bileşiğin/bileşiklerin tespitine dayalı olarak, dozun yaklaşık %81'i 7 gün içinde dışkıda (dozun %68'i) ve idrarda (dozun %13'ü) tespit edilmiştir. Değişmemiş durumdaki imatinib, dozun %25'ini (%5 idrar, %20 feçes) oluşturmuştur, geriye kalan kısım metabolitlerdir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Plazma farmakokinetiği:

Sağlıklı gönüllülerde oral uygulamanın ardından, imatinibin $t_{½}$ 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 kararlı durumda birikim, 1,5-2,5 katı olmuştur.

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 klirense (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.

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 düşünülmektedir. 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.

Çocuklarda farmakokinetik

Erişkin hastalarda olduğu gibi, hem faz I hem de faz II çalışmalarında pediatrik hastalarda oral uygulamadan sonra imatinib hızla emilmiştir. Çocuklarda 260 ve 340 mg/m^2 imatinible elde edilen maruziyet 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 günde bir kez 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 mg'ı geçmemek üzere) ya da günde bir kere 340 mg/m^2 alan (günde 600 mg'ı geçmemek üzere) pediyatrik hastalarda imatinib maruziyetinin, günde bir kere 400 mg ya da 600 mg imatinib alan yetişkin hastalardakine benzer olduğunu doğrulamıştır.

Organ fonksiyonu bozukluğu

İmatinib ve metabolitleri, böbrek yoluyla anlamlı miktarda atılmaz. Böbrek fonksiyonlarında hafif ve orta şiddette bozukluk olan hastalar, böbrek fonksiyonları normal hastalardan daha yüksek plazma değerlerine sahip görünmektedir. Artış, yaklaşık olarak 1,5-2 kattır ve imatinibin güçlü bir biçimde bağlandığı plazma alfa asit glikoprotein (AGP) değerinde 1,5 katlık bir artışa karşılık gelir. Böbrek bozukluğu olan hastalarda imatinibin serbest ilaç klerensi muhtemelen böbrek fonksiyonları normal hastalardakinin bir benzeridir çünkü böbrekler yoluyla atılım imatinib için minör bir eliminasyon yolunu oluşturmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Farmakokinetik analiz sonuçlarının kişiden kişiye değişikliklerin söz konusu olduğunu göstermesine rağmen, değişik derecelerde karaciğer yetersizliği olan hastalardaki imatinibe ortalama maruz kalım, karaciğer fonksiyonları normal olan hastalara kıyasla yükselmemiştir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

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 ila 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, vücut yüzeyi bazında 800 mg'lık maksimum insan dozunun yaklaşık üçte biridir. Tedavi, bu hayvanlarda normalde baskılanmış olan malaryal enfeksiyonlarda kötüleşme ile sonuçlanmıştır.

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

Bir fertilite 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. F_1 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 F_1 fertilitesi etkilenmemiş, diğer yandan rezorpsiyon sayısında artış ve canlı fetüs sayısında azalma tespit edilmiştir. Gerek anne hayvanlar gerekse F_1 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 (doğum sonrası 10 ile 70. gün) bilinen hedef organlara göre yeni hedef organ tanımlanmamıştır. Juvenil toksikoloji çalışmasında, ortalama pediyatrik maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m^2 düzeyinin yaklaşık 0,3 ila 2 katı düzeylerde, büyüme üzerinde geçici etkiler ve vaginal açılma ve prepusyal ayrılmada gecikme gözlenmiştir. Ayrıca, ortalama pediyatrik maruziyet olarak önerilen en yüksek doz olan 340 mg/m^2 düzeyinin yaklaşık 2 katı düzeylerde, juvenil hayvanlarda (yaklaşık olarak sütten kesilme döneminde) mortalite gözlemlenmiştir.

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.

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/m^2/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/m^2/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, paratiroit 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.

İnsanlar için sıçan karsinojenisite çalışmasındaki bu bulguların mekanizması ve önemi,

henüz açıklığa kavuşturulmamıştır.

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

Pharmaburst 500 (mannitol, krospovidon, sorbitol, maltitol, sulu kolloidal silika ve kopovidon)
Povidon K30 (PVP K30)
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 ºC'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE.EVOH.PE/ACLAR şeffaf - Alüminyum blister
Kutuda, 120 tabletlik ambalajlarda bulunur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2022/332

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ