

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Glivec 100 mg hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur imatinib 100 mg (sem mesilat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Hart hylki.

Hvítt til gult þurrefni í ógegnsæju hylki sem er appelsínugult til gráappelsínugult á litinn, auðkennt „NVR SI“.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Glivec er ætlað til meðferðar hjá

- fullorðnum og börnum með nýlega greint Fíladelfúlitnings (bcr-abl) jákvætt (Ph+) langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]), þar sem beinmergsskipti eru ekki talin eiga við sem fyrsta meðferð.
- fullorðnum og börnum með Ph+ CML í stöðugum (chronic) fasa eftir að meðferð með interferoni-alfa hefur ekki borið árangur, eða í hröðunarfasa (accelerated phase) eða bráðafasa (blast crisis).
- fullorðnum og börnum með nýlega greint Fíladelfúlitnings jákvætt brátt eitilfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia) (Ph+ ALL) í tengslum við krabbameinslyfjameðferð.
- fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt Ph+ ALL, sem einlyfjameðferð.
- fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarsjúkdóma/mergfrumnafjölgunarjúkdóma (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]) í tengslum við PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) endurröðun erfðavísa.
- fullorðnum sjúklingum með langt gengið rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (chronic eosinophilic leukaemia [CEL]) með FIP1L1-PDGFR α endurröðun.

Áhrif Glivec á niðurstöðu beinmergsskipta hafa ekki verið staðfest.

Glivec er ætlað til

- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Kit (CD 117) jákvæð, óskurðtæk og/eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (gastrointestinal stromal tumours [GIST]).
- viðbótarmeðferðar (adjuvant treatment) hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru í verulegri hættu á endurkomu æxlis, eftir brotnám (resection) Kit (CD 117)-jákvæðs GIST. Sjúklingar sem eru í lítilli eða mjög lítilli hættu á endurkomu æxlis ættu ekki að fá viðbótarmeðferð.
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt gnúpahúðbandvefssarkmein (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]) og fullorðnum sjúklingum með endurkomið DFSP og/eða DFSP með meinvörpum, ef skurðaðgerð á ekki við.

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum er verkun Glivec byggð á heildar blóðgildasvörun (overall hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) og lifun án versunar þegar um er að ræða CML, blóðgildasvörun og litningasvörun þegar um er að ræða Ph+ ALL, MDS/MPD, blóðgildasvörun þegar um er að ræða HES/CEL og á hlutlægri svörun hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum og DFSP og lifun án endurkomu þegar um er að ræða viðbótarmeðferð við GIST. Reynsla af notkun Glivec handa sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa er mjög takmörkuð (sjá kafla 5.1). Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengda lifun fyrir þessa sjúkdóma, nema hvað varðar nýgreint CML í stöðugum fasa.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma eða illkynja sarkmein, eftir því sem við á, á að hefja meðferðina.

Taka á þann skammt sem við á inn með máltíð og stóru glasi af vatni til að draga úr hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en ef sólarhrings-skammturinn er 800 mg skal gefa hann sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, að morgni og að kvöldi. Fyrir sjúklinga (börn) sem ekki geta kyngt hylkjunum, má þynna innihald þeirra í glasi af annaðhvort venjulegu vatni eða eplasafa. Vegna þess að dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun og hugsanleg áhætta fyrir mannsfóstur er óþekkt, skal ráðleggja konum á barneignaraldri sem opna hylkin að meðhöndla innihaldið með varúð og forðast snertingu við húð og augu sem og innöndun (sjá kafla 4.6). Þvo skal hendur strax eftir að opin hylki hafa verið meðhöndluð.

Skammtar við CML hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með CML í stöðugum fasa. Skilgreining á CML í stöðugum fasa er þegar öll eftirfarandi skilmerki eru fyrirleggjandi: Kímfrumur (blasts) < 15% í blóði og beinmerg, blákyrningar (basophils) í blóði < 20%, blóðflögur > 100 x 10⁹/l.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í hröðunarfasa. Skilgreining á hröðunarfasa er þegar eitthvað af eftirfarandi er til staðar: Kímfrumur (blasts) ≥ 15% en < 30% í blóði eða beinmerg, kímfrumur (blasts) ásamt formerglingum (promyelocytes) ≥ 30% í blóði eða beinmerg (að því gefnu að kímfrumur (blasts) < 30%), blákyrningar (basophils) í blóði ≥ 20%, blóðflögur < 100 x 10⁹/l ótengt meðferð.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í bráðafasa (blast crisis). Skilgreining á bráðafasa er kímfrumur (blasts) ≥ 30% í blóði eða beinmerg eða sjúkdómur utan beinmergs, annar en lifrar- og miltisstækkun.

Meðferðarlengd: Í klínískum rannsóknnum var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna. Ekki hefur verið rannsakað hvaða áhrif það hefur að stöðva meðferð eftir að fullri litningasvörun er náð.

Íhuga má aukningu skammta úr 400 mg í 600 mg eða 800 mg hjá sjúklingum með sjúkdóminn í stöðugum fasa, eða úr 600 mg í mest 800 mg (gefið sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá sjúklingum í hröðunarfasa eða í bráðafasa, ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við CML hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með CML í stöðugum fasa og í langt gengnum fasa (ekki má nota stærri skammt en 800 mg á sólarhring). Gefa má lyfið í einum skammti á dag eða skipta sólarhringsskammtinum í tvennt, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Skammtaráðleggingarnar eru þessa stundina byggðar á fáum börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum undir 2 ára aldri.

Íhuga má aukningu skammta úr $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglega í $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglega (þó má ekki fara yfir heildarskammtinn 800 mg) hjá börnum ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkýrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við Ph+ ALL hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Glivec er $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ fyrir fullorðna sjúklinga með Ph+ ALL. Blóðsjúkdómafræðingar með sérþekkingu á meðferð við þessum sjúkdómi eiga að hafa yfirumsjón með öllum köflum meðferðarinnar.

Meðferðaráætlun: Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Glivec í skammtinum $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ samhliða innleiðslukafla meðferðar sem byggist á krabbameinslyfjum (induction phase), upprætingarkafla krabbameinslyfjameðferðar (consolidation chemotherapy) og viðhaldskafla krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 5.1), hjá fullorðnum sjúklingum með nýlega greint Ph+ ALL. Lengd meðferðar með Glivec getur verið breytileg eftir meðferðaráætluninni sem valin er, en almennt gildir að lengri notkun Glivec hefur skilað betri árangri.

Um fullorðna sjúklinga með endurkomið eða þrálátt Ph+ ALL gildir að meðferð með Glivec einu sér, í skammtinum $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$, er örugg og virk og nota má lyfið þar til sjúkdómurinn tekur að versna.

Skammtar við Ph+ ALL hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með Ph+ ALL (ekki má nota stærri skammt en 600 mg á sólarhring).

Skammtar við MDS/MPD

Ráðlagður skammtur af Glivec er $400 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ fyrir fullorðna sjúklinga með MDS/MPD.

Meðferðarlengd: Í einu klínísku rannsókninni sem gerð hefur verið hingað til var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna (sjá kafla 5.1). Þegar greining upplýsinga fór fram var miðgildi meðferðarlengdar 47 mánuðir (24 dagar - 60 mánuðir).

Skammtar við HES/CEL

Ráðlagður skammtur af Glivec er 100 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með HES/CEL.

Íhuga má að stækka skammtinn úr 100 mg í 400 mg hafi ekki komið fram aukaverkanir, ef mat á sjúklingunum leiðir í ljós ófullnægjandi svörun við meðferðinni.

Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur ávinning af henni.

Skammtar við GIST

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með óskurðtæk og/eða illkynja GIST með meinvörpum.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aukningu skammta úr 400 mg í 600 mg eða 800 mg hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hefur farið versnandi við minni skammta (sjá kafla 5.1).

Meðferðarlengd: Í klínískum rannsóknum hjá GIST sjúklingum var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna. Þegar greining á upplýsingum fór fram var miðgildi meðferðarlengdar 7 mánuðir (7 dagar til 13 mánuðir). Áhrif þess að stöðva meðferð eftir að svörun hefur fengist hafa ekki verið rannsökuð.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring í viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum eftir brotnám GIST. Æskilegasta meðferðarlengd hefur ekki enn verið ákvörðuð. Lengd meðferðar í klínísku rannsókninni sem styður þessa ábendingu var 36 mánuðir (sjá kafla 5.1).

Skammtar við DFSP

Ráðlagður skammtur af Glivec er 800 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með DFSP.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef fram kemur alvarleg aukaverkun við notkun Glivec sem ekki tengist blóði, verður að bíða með meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju, eins og þurfa þykir, eftir því hversu alvarleg aukaverkunin var í upphafi.

Ef bilirubin hækkar > 3 x eðlileg efri mörk (IULN) eða ef lifrartransaminasar hækka > 5 x IULN á að bíða með Glivec þar til gildi bilirubins eru orðin $< 1,5$ x IULN og gildi transaminasa eru orðin $< 2,5$ x IULN. Þá má halda meðferð með Glivec áfram með minni sólarhringsskömmum. Hjá fullorðnum ætti að minnka skammtana úr 400 mg í 300 mg eða úr 600 mg í 400 mg, eða úr 800 mg í 600 mg og hjá börnum úr 340 í 260 mg/m²/sólarhring.

Aukaverkanir sem tengjast blóðmynd

Mælt er með minnkun skammta eða meðferðarrofi vegna alvarlegrar daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar, sbr. eftirfarandi töflu.

Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð:

HES/CEL (upphafsskammtur 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram).
Stöðugur fasi CML, MDS/MPD og GIST (upphafsskammtur 400 mg) HES/CEL (við 400 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 300 mg.
Stöðugur fasi CML hjá börnum (við skammtinn 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 260 mg².
Hröðunarfasi CML og bráðafasi og Ph+ ALL (upphafsskammtur 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt Glivec í 400 mg. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 300 mg. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun Glivec þar til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 300 mg.
Hröðunarfasi CML og bráðafasi, hjá börnum, (upphafsskammtur 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt Glivec í 260 mg/m². Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 200 mg/m². Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun Glivec þar til ANC ≥ 1 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 20 x 10⁹/l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 200 mg/m².
DFSP (við 800 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l og blóðflögur ≥ 75 x 10⁹/l. Hefjið meðferð að nýju með 600 mg skammti af Glivec. Verði ANC aftur < 1,0 x 10⁹/l og/eða blóðflögur < 50 x 10⁹/l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 400 mg.
ANC = heildar daufkyrningafjöldi.		
^a kemur fyrir eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð.		

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML og yngri en 1 árs sem eru með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1). Mjög takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun imatinibs hjá börnum yngri en 18 ára sem eru með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL, í klínískum rannsóknum. Fyrirliggjandi birtar upplýsingar eru teknar saman í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi

Imatinib umbrotnar einkum í lifur. Nota á minnsta ráðlagðan skammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gefa má minni skammt ef sjúklingurinn þolir ekki skammtinn (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Flokkun skertrar lifrarstarfsemi:

Skerðing lifrarstarfsemi	Lifrarpróf
Væg	Heildarbilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (getur verið eðlilegt eða < ULN ef heildarbilirubin er > ULN)
Í meðallagi	Heildarbilirubin: > 1,5-3,0 ULN AST: öll gildi
Alvarleg	Heildarbilirubin: > 3-10 ULN AST: öll gildi

ULN = efri eðlileg mörk (upper limit of normal) fyrir viðkomandi stofnun

AST = aspartataminotransferasi

Skert nýrnastarfsemi

Nota skal minnsta ráðlagðan upphafsskammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða í skilunarmeðferð. Hins vegar er mælt með að varúðar sé gætt hjá þessum sjúklingum. Ef skammturinn þolist ekki má minnka hann. Ef skammturinn þolist má stækka hann ef ekki fæst næg verkun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Lyfjahlvörð imatinibs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum. Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahlvörðum hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum í klínískum rannsóknum þar sem yfir 20% sjúklinga voru 65 ára eða eldri. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar Glivec er notað samhliða öðrum lyfjum geta komið fram lyfjamilliverkanir. Gæta skal varúðar þegar Glivec er notað samhliða próteasahemlum, azól sveppalyfjum, ákveðnum makrólíðum (sjá kafla 4.5), CYP3A4 hvarfefnum með þröngt meðferðarbil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) eða warfarin og öðrum coumarin afleiðum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun imatinibs og lyfja sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni. St. John's wort]) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir Glivec, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja og imatinibs (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakabrestur

Greint hefur verið frá klínískum tilvikum um skjaldvakabrest hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í uppbótarmeðferð með levotyroxíni samhliða meðferð með Glivec (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með þéttni skjaldvakahormóns (TSH) hjá þessum sjúklingum.

Eiturverkanir á lifur

Glivec umbrotnar fyrst og fremst í lifur og einungis 13% skiljast út um nýrun. Fylgjast skal vandlega með blóðhag og lifrarendímum (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta). Hafa ber í huga að GIST sjúklingar geta verið með meinvörp í lifur sem leitt gætu til skertrar lifrarstarfsemi.

Komið hafa fram tilvik lifrarskemmda, þar með talið lifrabilunar og lifrardreps í tengslum við notkun imatinibs. Þegar imatinib er notað ásamt háskammta krabbameinslyfjameðferð, hefur komið fram aukning á alvarlegum viðbrögðum í lifur. Hafa skal náið eftirlit með lifrarstarfsemi þegar imatinib er notað ásamt krabbameinslyfjum sem þekkt er að tengjast vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Vökvasöfnun

Greint hefur verið frá alvarlegri vökvasöfnun (fleidrúvökvi, bjúgur, lungnabjúgur, kviðarholsvökvi, yfirborðslægur bjúgur) hjá um 2,5% sjúklinga með nýgreint CML sem nota Glivec. Því er eindregið mælt með að sjúklingar séu vigtaðir reglulega. Óvænta, hraða þyngdaraukningu á að rannsaka vandlega og ef þess gerist þörf skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð og önnur meðferðarúrreiði. Í klínískum rannsóknum kom fram aukin tíðni þessara atvika hjá öldruðum og hjá þeim sem höfðu sögu um hjartasjúkdóma. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

Fylgjast skal náið með sjúklingum með hjartasjúkdóm, áhættuþætti hjartabilunar eða sögu um nýrnabilun og leggja skal mat á sérhvern sjúkling sem fær einkenni sem tengst gætu hjartabilun eða nýrnabilun og veita viðeigandi meðferð.

Hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) með dulda íferð HES frumna í hjartavöðva, hafa einstök tilvik um hjartalost/vanstarfsemi vinstri slegils verið tengd við losun úr kornum (degranulation) í HES frumum við upphaf imatinib meðferðar. Greint var frá því að þetta ástand gengi til baka þegar gefnir voru sterar til almennrar (systemic) verkunar, veitt var meðferð til að tryggja blóðrás og notkun imatinibs hætt tímabundið. Vegna þess að greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um aukaverkanir á hjarta, í tengslum við imatinib, skal leggja ítarlegt mat á hlutfall áhættu og ávinnings hvað varðar sjúklinga með HES/CEL, áður en meðferð með imatinibi hefst.

Vera má að mergrangvaxtarsjúkdómar/mergfrumnafjölgunarsjúkdómar (MDS/MPD) með PDGFR endurröðun erfðavísa tengist miklum fjölda rauðkyrninga. Því skal íhuga að fá mat hjartasérfræðings, hjartaómun og mælingu á troponíni í sermi hjá sjúklingum með HES/CEL og hjá sjúklingum með MDS/MPD sem tengjast miklum fjölda rauðkyrninga, áður en meðferð með imatinibi hefst. Ef önnur hvor rannsóknin leiðir eitthvað óeðlilegt í ljós skal íhuga eftirfylgni í samráði við hjartasérfræðing og fyrirbyggjandi meðferð með sterum til almennrar verkunar (1-2 mg/kg) í eina til tvær vikur samhliða imatinibi, í upphafi meðferðar.

Maga- og þarmablæðingar

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá bæði maga- og þarma- og innanæxlisblæðingum (sjá kafla 4.8). Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga hafa ekki greinst neinir þættir (t.d. æxlisstærð, staðsetning æxlis, storkuraskanir) sem auka hættu GIST sjúklinga fyrir annarri hvorri blæðingunni. Vegna þess að fjölgun æða (increased vascularity) og blæðingartilhneiging er hluti af eðli og klínískum framgangi GIST, skal beita hefðbundnum aðferðum sem við eiga um eftirlit og meðferð blæðinga hjá öllum sjúklingum.

Að auki hefur verið greint frá GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia]), sem er mjög sjaldgæf orsök maga- og þarmablæðinga, eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum með CML, ALL og aðra sjúkdóma (sjá kafla 4.8). Þegar þörf er á má íhuga að stöðva meðferð með Glivec.

Æxlislýsuheilkenni

Mælt er með að bætt sé úr klínískt marktækum vökvaskorti og að há þvagsýra sé meðhöndluð áður en meðferð er hafin með Glivec vegna hugsanlegrar myndunar æxlislýsuheilkennis (tumour lysis syndrome) (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Glivec er hafin. Leita skal álitis sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Glivec að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Ljóseitrun

Forðast eða lágmarka skal útsetningu fyrir beinu sólarljósi vegna hættu á ljóseitrun í tengslum við meðferð með imatinibi. Leiðbeina skal sjúklingum um notkun aðferða eins og að klæðast fatnaði til varnar sólarljósi og notkun sólarvarnar með háum sólarvarnarstuðli (SPF).

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar (TKI) hafa verið tengdir segaöræðakvilla (thrombotic microangiopathy), meðtaldar eru tilkynningar um einstaklingsbundin tilvik vegna Glivec (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður úr rannsóknarstofuprófum og klínísku mati benda til segaöræðakvilla hjá sjúklingi sem fær Glivec skal meðferð stöðvuð og gert ítarlegt mat á því hvort um sé að ræða segaöræðakvilla, þar með talið ákvörðun á virkni ADAMTS13 og mótefni gegn ADAMTS13. Ef gildi mótefnis gegn ADAMTS13 er hækkað í tengslum við litla virkni ADAMTS13 skal ekki hefja meðferð með Glivec að nýju.

Rannsóknastofupróf

Gera þarf heildar blóðkornatalningu reglulega meðan á meðferð með Glivec stendur. Meðferð CML sjúklinga með Glivec hefur verið tengd dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Hins vegar er líklegt að þessi frumufæð tengist stigi sjúkdómsins sem verið er að meðhöndla, og hún var algengari hjá sjúklingum með hröðunarfasa CML eða bráðafasa samanborið við sjúklinga með CML í stöðugum fasa. Rjúfa má meðferð með Glivec eða minnka skammt, eins og fram kemur í kafla 4.2.

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi (transaminasar, bilirubin, alkaliskur fosfatasi) hjá sjúklingum sem nota Glivec.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi virðist útsetning fyrir imatinibi í plasma vera meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, líklega vegna aukinnar plasmabéttni alfa-sýruglýkópróteins (AGP), en það prótein bindur imatinib hjá þessum sjúklingum. Nota á minnsta upphafsskammt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Minnka má skammtinn ef hann þolist ekki (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Langtímameðferð með imatinibi getur tengst klínískt mikilvægri skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal leggja mat á nýrnastarfsemi áður en meðferð með imatinibi er hafin og hafa náðið eftirlit með henni meðan á meðferð stendur og beina sérstakri athygli að þeim sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir truflun á starfsemi nýrna. Ef truflun á starfsemi nýrna kemur fram skal veita viðeigandi meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð.

Börn

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum og stálpuðum börnum (preadolecents) á meðferð með imatinibi. Í áhorfsrannsókn hjá börnum með CML var greint frá tölfræðilega marktækri lækkun (en klínískt mikilvægi er óþekkt) staðalfráviksstigs á miðgildi hæðar eftir 12 og 24 mánaða meðferð í tveimur litlum undirhópum óháð kynþroska og kyni. Mælt er með því að haft sé náðið eftirlit með vexti barna á meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta **aukið** plasmabéttni imatinibs

Efni sem hamla virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP3A4 (t.d. próteasahemlar eins og t.d. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, neflínnavir og boceprevir; azól sveppalyf þ.m.t. ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol; ákveðnir makrólíðar eins og t.d. erytromycin, claritromycin og telithromycin) geta dregið úr umbrotum og aukið þéttni imatinibs. Marktæk aukning í útsetningu fyrir imatinibi (meðalgildi C_{max} og AUC fyrir imatinib jukust um 26% og 40%, tilgreint í sömu röð) kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum þegar það var gefið samtímis einum skammti af ketoconazoli (CYP3A4 hemill). Gæta skal varúðar þegar Glivec er notað samhliða lyfjum sem hamla CYP3A4 ensímunum.

Virk efni sem geta **minnkað** plasmabéttni imatinibs

Efni sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni. St. John's wort]) geta dregið marktækt úr útsetningu fyrir Glivec, sem hugsanlega eykur líkur á meðferðarbresti. Formeðferð með endurteknum skömmtum af rifampicini, 600 mg, fylgt eftir með einum 400 mg skammti af Glivec leiddi til minnkunar C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ um að minnsta kosti 54% og 74% fyrir samsvarandi gildi án meðferðar með rifampicin. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með illkynja tróðæxli (gliomas) sem fengu meðferð með Glivec á sama tíma og þeir notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, t.d. carbamazepin, oxcarbazepin og fenytoin. AUC gildi imatinibs í plasma minnkaði um 73% samanborið við sjúklinga sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf. Forðast skal samhliða notkun imatinibs með rifampicini eða öðrum öflugum virkjum CYP3A4.

Virk efni sem Glivec getur breytt plasmabéttni fyrir

Imatinib eykur meðaltalsgildi C_{max} og AUC fyrir simvastatin (hvarfefni CYP3A4) 2 falt og 3,5 falt, tilgreint í sömu röð, sem gefur til kynna að imatinib hamli CYP3A4. Því er mælt með að varúðar sé gætt þegar Glivec er notað með CYP3A4 hvarfefnum sem hafa þröngt skammtabil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel og quinidin). Glivec getur aukið plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. triazolo-benzodiazepin, kalsíumgangalokar af flokki dihydropyridina, ákveðnr HMG-CoA reductasablokkar, þ.e. statín, o.s.frv.).

Vegna þekktrar aukinnar hættu á blæðingum í tengslum við notkun imatinibs (t.d. mikilli blæðingu (haemorrhage)) eiga sjúklingar sem þurfa segavörn að nota heparin með lágri sameindarþyngd eða venjulegt heparin, í staðinn fyrir coumarin afleiður svo sem warfarin.

In vitro hamlar Glivec virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP2D6 við þéttni svipaða þeirri sem hefur áhrif á virkni CYP3A4. Imatinib, í skammtinum 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafði hamlandi áhrif á CYP2D6 miðluð umbrot metoprolols með þeirri afleiðingu að gildi C_{max} og AUC fyrir metoprolol hækkðu um u.þ.b. 23% (90% CI [1,16-1,30]). Ekki virðist nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar imatinib er notað samhliða hvarfefnum CYP2D6, en gæta skal varúðar þegar um er að ræða CYP2D6 hvarfefni með þröngt lækningalegt bil, t.d. metoprolol. Íhuga skal klínískt eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð með metoprololi.

In vitro hamlar Glivec O-glucurontengingu paracetamols með K_i gildi sem er 58,5 míkromól/l. Þessi hömlun hefur ekki komið fram *in vivo* eftir notkun Glivec 400 mg og paracetamols 1000 mg. Stærri skammtar af Glivec og paracetamoli hafa ekki verið rannsakaðir.

Því skal gæta varúðar þegar stórir skammtar af Glivec og paracetamoli eru notaðir samhliða.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrottnám og eru í meðferð með levotyroxini má vera að útsetning í plasma fyrir levotyroxini minnki við samhliða meðferð með Glivec (sjá kafla 4.4). Því er mælt með að varúðar sé gætt. Hins vegar er orsök þessarar milliverkunar ekki enn þekkt.

Klínísk reynsla er af samhliða meðferð með Glivec og krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1) en milliverkanir imatinibs og krabbameinslyfja eru ekki vel þekktar. Vera má að aukaverkanir imatinibs, þ.e. eiturverkanir á lifur, mergbæling og aðrar aukaverkanir, aukist og greint hefur verið frá því að samhliða notkun með L-asparaginasa gæti tengst auknum eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.8). Samhliða notkun Glivec með öðrum lyfjum þarfnast því sérstakrar varúðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun imatinibs á meðgöngu. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá fósturlátum án þekktrar ástæðu (spontaneous abortion) og meðfæddum vansköpunum hjá konum á meðferð með Glivec. Dýrarrannsóknir hafa hins vegar sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3) og hugsanleg áhætta fyrir fóstur er ekki þekkt. Ekki má nota Glivec á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef lyfið er notað handa þunguðum konum verður að upplýsa þær um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib berst í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá tveimur konum með barn á brjósti sýndu að bæði imatinib og virkt umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk. Reiknað hlutfall milli mjólkur og plasma, rannsakað hjá einum sjúklingi, var 0,5 fyrir imatinib og 0,9 fyrir umbrotsefnið, sem bendir til meiri dreifingar umbrotsefnisins yfir í mjólk. Þegar tekið er tillit til samanlagðrar þéttni imatinibs og umbrotsefnisins og hámarks mjólkurneyslu ungbarnsins má gera ráð fyrir að heildarútsetning sé lítil (~10% af ráðlögðum skammti). Hins vegar, í ljósi þess að áhrif útsetningar fyrir litlum skammti af imatinibi á ungbarnið eru ekki þekkt, eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta komu fram í forklínískum rannsóknum þrátt fyrir að áhrif á þætti æxlunar (reproductive parameters) kæmu fram (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á sjúklingum sem fá meðferð með Glivec og áhrifum þess á frjósemi þeirra og kynfrumumyndun hafa ekki verið gerðar. Sjúklingar, sem er umhugað um frjósemi sína meðan á meðferð með Glivec stendur, ættu að ráðfæra sig við lækinn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir eins og sundl, þokusýn eða svefnhöfga meðan á meðferð með imatinibi stendur. Því skal mæla með að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Sjúklingar með langt gengna illkynja sjúkdóma geta verið með ýmis konar truflandi sjúkdómsástand sem gerir erfitt um vik að meta orsakir aukaverkana vegna margs konar einkenna sem tengjast undirliggjandi sjúkdómnum, framvindu hans og samhliða notkun ýmissa lyfja.

Í klínískum rannsóknum á CML var notkun lyfsins hætt vegna lyfjatengdra aukaverkana hjá 2,4% nýlega greindra sjúklinga, 4% sjúklinga seint í stöðugum fasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist, 4% sjúklinga í hröðunarfasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist og hjá 5% sjúklinga í bráðafasa (blast crisis) eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist. Í rannsóknum á GIST var notkun rannsóknarlyfsins stöðvuð hjá 4% sjúklinga vegna lyfjatengdra aukaverkana.

Aukaverkanir voru svipaðar fyrir allar ábendingarnar, með tveimur undantekningum. Meiri mergbæling kom fram hjá CML sjúklingum heldur en GIST sjúklingum, sem er líklega vegna undirliggjandi sjúkdómsins. Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum fengu 7 (5%) sjúklinganna CTC (common toxicity criteria) gráðu 3/4 blæðingar í maga og þörmum (3 sjúklingar), innanæxlisblæðingar (3 sjúklingar) eða hvort tveggja (1 sjúklingur). Staðsetning æxlis í maga og þörmum kann að hafa verið upptök maga- og þarmablæðinga (sjá kafla 4.4). Maga- og þarmablæðing og æxlisblæðing getur verið alvarleg og stundum banvæn. Algengustu ($\geq 10\%$) lyfjatengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá báðum hópunum voru væg ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, vöðvaþrautir, vöðvakrampar og útbrot. Yfirborðsbjúgur var algengur í öllum rannsóknum og var honum aðallega lýst sem bjúgi í kringum augu eða á ganglimum. Bjúgmyndunin var þó sjaldan alvarleg og hægt er að hafa stjórn á henni með þvagræsilyfjum, öðrum stuðningsaðgerðum eða með því að minnka skammt Glivec.

Þegar imatinib var notað í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með Ph+ ALL sáust tímabundnar eituverkanir á lifur sem komu fram sem aukning transaminasa og hækkun á bilirubini í blóði. Að teknu tilliti til takmarkaðra upplýsinga um öryggi, eru þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá hingað til hjá börnum í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum sjúklingum með Ph+ ALL. Upplýsingar um öryggi hjá börnum með Ph+ ALL eru mjög takmarkaðar þrátt fyrir að engar nýjar upplýsingar um öryggi hafi komið fram.

Ýmiss konar aukaverkunum, svo sem fleiðruvökva, vökva í kviðarholi, lungnabjúg og hraðri þyngdaraukningu með eða án yfirborðsbjúgs, er sameiginlega lýst sem „vökvasöfnun“. Yfirleitt næst stjórn á þessum aukaverkunum með því að stöðva meðferð með Glivec tímabundið og með þvagræsilyfjum og öðrum viðeigandi stuðningsaðgerðum. Hins vegar geta sumar þessara aukaverkana verið alvarlegar eða lífshættulegar og nokkrir sjúklingar í kímfrumukreppu dóu með flókna sjúkrasögu um fleiðruvökva, hjartabilun og nýrnabilun. Engar sértækar niðurstöður um öryggi komu fram í klínískum rannsóknum hjá börnum.

Aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá oftast en sem einstök tilvik eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni, hinar algengustu fyrst.

Aukaverkanir og tíðni þeirra, er tilgreind er í töflu 1.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Ristill, áblástur, nefkoxsbólga, lungnabólga ¹ , skútabólga, húðbeðsbólga, sýking í efri öndunarvegum, influensa, þvagræsiasýking, maga- og garnabólga, sýklasótt.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Sveppasýking.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Endurvirkjun lifrabólgu B*
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrep*.
Ónæmiskerfi	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráðaofnæmislost*.
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar:</i>	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi.
<i>Algengar:</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðflagnafjölgun, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling, rauðkyrningager, eitlakvilli.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðlýsublóðleysi, segaöræðakvilli.
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar:</i>	Lystarleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, blóðfosfatlækkun, minnkuð matarlyst, vökvaskortur, þvagsýrugigt, blóðþvagsýruhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumhækkun, blóðmagnesíumlækkun.
Geðræn vandamál	
<i>Algengar:</i>	Svefnleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Þunglyndi, skert kynhvöt, kvíði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ruglástand.
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar:</i>	Höfuðverkur ² .
<i>Algengar:</i>	Sundl, dofi/náladofi, truflanir á bragðskyni, minnkað snertiskyn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Mígreini, svefnhöfgi, yfirlíð, úttaugakvilli, minnisskerðing, þjótak, fótaóeirð, skjálfti, heilablæðing.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn innankúpuþrýstingur, krampar, sjóntaugarbólga.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Heilabjúgur*.

Augu	
<i>Algengar:</i>	Bjúgur á augnlokum, aukin taramyndun, tárublæðing, tárubólga, augnþurrkur, þokusýn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Augnerting, augnverkur, augntóttarbjúgur, hvítublæðing, sjónublæðing, hvarmabólga, sjónudepilsbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Drer á auga, gláka, doppubjúgur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blæðing í glerhlaupi*.
Eyru og völundarhús	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi, eyrnasuð, heymartap.
Hjarta	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hjartabilun ³ , lungnabjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttaróregla, gáttatif, hjartastopp, hjartadrep, hjartaöng, gollurshússvökvi.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Gollurshússbólga*, gollurshússprengring*.
Æðar⁴	
<i>Algengar:</i>	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, blæðing.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Háþrýstingur, margúll, innanbasts margúll, kaldir útlimir, lágþrýstingur, æðakrampaheilkenni (Raynaud's phenomenon).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Segamyndun/segarek*.
Öndunarfæri, brjósthól og miðmæti	
<i>Algengar:</i>	Mæði, blóðnasir, hósti.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Fleiðruvökvi ⁵ , verkur í koki og barkakýli, kokbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Fleiðruverkur, lungnatrefjun, lungnaháþrýstingur, lungnablæðing.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráð öndunarbílun ^{11*} , millivefslungnasjúkdómur*.
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar:</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflun, kviðverkir ⁶ .
<i>Algengar:</i>	Vindgangur, þaninn kviður, maga-vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, magabólga.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Munnbólga, munnsæri, blæðing í meltingarfærum ⁷ , ropi, sortusaur, vélindabólga, skinholsvökvi, magasár, blóðug uppköst, varaþroti, kyngingartregða, brisbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ristilbólga, garnastífla, garnabólgujúkdómur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Garnastífla/teppa í meltingarvegi*, garnarof*, sarpbólga*, GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia])*.
Lifur og gall	
<i>Algengar:</i>	Hækkuð lifrarendím.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðbilirubinhækkun, lifrabólga, gula.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Lifrabílun ⁸ , lifrardrep.
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar:</i>	Bjúgur umhverfis augu, húðbólga/exem/útbrot.
<i>Algengar:</i>	Kláði, andlitsbjúgur, húðþurrkur, hörundsroði, hárlós, nætursviti, ljósnæmisviðbragð.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bóluútbrot, mar, aukin svitamyndun, ofsakláði, flekkblæðingar, mar af minna tilefni en áður, gisið hár, vanlitun í húð, skinnflagningsbólga, brotnar neglur, hársækksbólga, depilblæðingar, sóri, purpuri, oflitun í húð, blöðruútsláttur, spikfellsbólga (panniculitis) ¹² .
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bráð daufkyrningahúðsótt með sóthíta (Sweets heilkenni), mislitun nagla, ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, regnbogaroðapot, ofnæmisæðabólga, Stevens-Johnson heilkenni, bráð almenn bóluútbrot (AGEP), blöðrusótt*.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmoplantar erythrodysesthesia syndrome)*, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, flatskæningur*, eitrunardreplos húðþekju*, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS), sýndarporfyría*.

Stoðkerfi og bandvefur	
<i>Mjög algengar:</i>	Vöðvakippir og krampar, stoðkerfisverkir þar með taldir vöðvaverkir ⁹ , liðverkir og beinverkir ¹⁰ .
<i>Algengar:</i>	Liðbólga.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Stífleiki í liðum og vöðvum, beindrep*.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Vöðvamáttleysi, liðbólga, rákvöðvalýsa/vöðvakvilli.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Vaxtarskerðing hjá börnum*.
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Nýrnaverkir, blóð í þvagi, bráð nýrnabilun, aukin tíðni þvagláta.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Langvarandi nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstastækkun hjá körlum, rístruflanir, miklar tíðablæðingar, óreglulegar tíðablæðingar, truflanir á kynlífi, sárar geirvörtur, brjóstastækkun, pungbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blæðandi gulbú/blæðandi blaðra á eggjastokk.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar:</i>	Vökvasöfnun og búgur, þreyta.
<i>Algengar:</i>	Máttleysi, hiti, holdbjúgur, kalda, kuldahrollur.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstverkur, lasleiki.
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Mjög algengar:</i>	Þyngdaraukning.
<i>Algengar:</i>	Þyngdartap.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukið kreatínin í blóði, aukinn kreatínfosfokinasi í blóði, aukinn lactat-dehydrogenasi í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn amylasi í blóði.

* Einkum hefur verið greint frá þessum aukaverkunum eftir markaðssetningu Glivec. Hér er um að ræða tilvik sem greint hefur verið frá við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna sem og alvarlegar aukaverkanir úr yfirstandandi rannsóknum, framlengdum áætlunum um aðgang að lyfinu, klínískum lyfjafræðirannsóknum og rannsóknum í tengslum við ósamþykktar ábendingar. Vegna þess að hér er um að ræða tilkynningar úr þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf unnt að meta tíðni þeirra með vissu eða staðfesta orsakasamhengi við útsetningu fyrir imatinibi.

- 1 Oftast var greint frá lungnabólgu hjá sjúklingum með umbreytt CML og hjá sjúklingum með GIST.
- 2 Höfuðverkur var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum með GIST.
- 3 Á grundvelli sjúklingsára tengdust hjartaatvik, þ.m.t. hjartabilun, oftast sjúklingum með umbreytt (transformed) CML en sjúklingum með langvarandi CML.
- 4 Hitaroði í andliti og/eða á hálsi kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og blæðing (margúll, blæðing) kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC).
- 5 Oftast var greint frá fleiðruvökva hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC) en hjá sjúklingum með langvarandi CML.
- 6+7 Kviðverkir og blæðingar í meltingarvegi sáust oftast sjá sjúklingum með GIST.
- 8 Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um banvæna lifrabólgu og lifrardrep.
- 9 Stoðkerfisverkir meðan á meðferð með imatinibi stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.
- 10 Stoðkerfisverkir og annað því um líkt kom oftast fyrir hjá sjúklingum með CML en hjá sjúklingum með GIST.
- 11 Greint hefur verið frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm, alvarlegar sýkingar, alvarlega dauðfyrningafæð og annað alvarlegt samhliða ástand.
- 12 Þ.m.t. þrimlaroði (erythema nodosum).

Afbrigðileg rannsóknarstofupróf

Blóðmynd

Hjá CML hefur frumufæð, einkum daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, komið fram í öllum rannsóknum og hefur bent til hærri tíðni við stóra skammta, ≥ 750 mg (I. stigs rannsókn). Frumufæð var þó greinilega háð sjúkdómsstigi, þar sem tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 3 eða 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) og blóðflagnafæðar (blóðflagnafjöldi $< 50 \times 10^9/l$) var milli 4 og 6 sinnum hærri í bráðafasa (blast crisis) og hröðunarfasa (daufkyrningafæð 59-64% og blóðflagnafæð 44-63%) samanborið við nýgreinda sjúklinga í stöðugum fasa CML (daufkyrningafæð 16,7% og blóðflagnafæð 8,9%). Í nýgreindum stöðugum fasa CML kom fram daufkyrningafæð af gráðu 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) hjá 3,6% sjúklinga og blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $< 10 \times 10^9/l$) hjá $< 1\%$ sjúklinga. Miðgildi þess tíma sem daufkyrningafæð stóð yfir var 2 til 3 vikur og 3 til 4 vikur fyrir blóðflagnafæð. Yfirleitt má ráða við þessar aukaverkanir með því annaðhvort að draga úr skammti eða rjúfa meðferð með Glivec, en í einstöku tilvikum getur þurft að hætta meðferð alveg. Hjá börnum með CML voru algengustu eiturvekanirnar sem sástu frumufæð af gráðu 3 eða 4 og var um að ræða daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Þetta kom yfirleitt fram á fyrstu mánuðum meðferðar.

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá blóðleysi af gráðu 3 og 4 hjá 5,4% og 0,7% sjúklinga, tilgreint í sömu röð, sem gæti hafa verið tengt maga-, þarma- eða innanæxlisblæðingum hjá að minnsta kosti sumum þessara sjúklinga. Daufkyrningafæð af gráðu 3 og 4 kom fram hjá 7,5% og 2,7% sjúklinga, tilgreint í sömu röð, og blóðflagnafæð af gráðu 3 kom fram hjá 0,7% sjúklinga. Enginn sjúklingur fékk blóðflagnafæð af gráðu 4. Fækkun á fjölda hvíttra blóðkorna (WBC) og daufkyrninga kom aðallega fram fyrstu sex vikur meðferðar, með nokkuð stöðug gildi eftir það.

Lífefnafræði

Alvarleg hækkun transaminasa ($< 5\%$) eða bilirubins ($< 1\%$) kom fyrir hjá sjúklingum með CML og venjulega tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð (miðgildi tímalengdar þessara lota var u.þ.b. ein vika). Hjá innan við 1% sjúklinga með CML þurfti að hætta meðferð alveg vegna breytinga á lifrargildum. Hjá sjúklingum með GIST (rannsókn B2222) sást ALT (alaninaminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 6,8% sjúklinga og AST (aspartataminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 4,8% sjúklinga. Hækkun bilirubins kom fram hjá innan við 3% sjúklinga.

Komið hafa fram tilvik um frumueyðandi lifrabólgu og gallteppulifrabólgu og lifrabilun; í sumum tilvikum leiddi það til dauða, þar á meðal hjá einum sjúklingi á stórum skömmtum af paracetamoli.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Takmörkuð reynsla er af stærri skömmtum en ráðlögðum meðferðarskömmtum. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmtun með Glivec með almennum aukaverkanatilkynningum og í rituðum heimildum. Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita honum viðeigandi meðferð við einkennum. Almennt var skráð niðurstaða þessara tilvika sú að ástand sjúklingsins batnaði eða hann náði sér að fullu. Greint hefur verið frá eftirtöldum tilvikum við mismunandi skammtabil:

Fullorðnir

1200 til 1600 mg (meðferðarlengd á bilinu 1 til 10 sólarhringar): Ógleði, uppköst, niðurgangur, útbrot, roðapott, bjúgur, þroti, þreyta, vöðvakrampar, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, kviðverkir, höfuðverkur, skert matarlyst.

1800 til 3200 mg (allt að 3200 mg á sólarhring í 6 daga): Þröttleysi, vöðvaverkir, hækkun kreatinfosfokínasa, hækkun bilirubins, kviðverkir.

6400 mg (stakur skammtur): Greint hefur verið frá einu tilviki um einn sjúkling sem fann fyrir ógleði, uppköstum, kviðverkjum, hita, þrota í andliti og greindist með fækkun hvítra blóðkorna og transaminasahækkun.

8 til 10 g (stakur skammtur): Greint hefur verið frá uppköstum og kviðverkjum.

Börn

Einn 3 ára drengur sem tók inn stakan 400 mg skammt fékk ógleði, niðurgang og lystarleysi og annar 3 ára drengur sem tók inn stakan 980 mg skammt greindist með fækkun hvítra blóðkorna og niðurgang.

Eigi ofskömmtun sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BCR-ABL-týrosínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EA01.

Verkunarháttur

Imatinib er prótein-týrosínkínasahemill sem er lítil sameind og veldur öflugri hömlun á virkni Bcr-Abl týrosínkínasa, sem og ýmissa viðtaka týrosínkínasa: Kit, viðtakinn fyrir stofnfrumuþátt sem c-Kit for-æxlisgen (proto-oncogen) kóðar fyrir, DDR1 og DDR2 (discoidin domain receptors), vaxtarhvataviðtakinn (colony stimulating factor receptor) (CSF-1R) og blóðflagnaafleiddi vaxtarþátturinn alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib getur einnig hamlað frumuferlum sem stjórnast af virkjun þessara viðtakakínasa.

Lyfhrif

Imatinib er prótein-týrosínkínasahemill sem veldur öflugri hömlun á Bcr-Abl týrosínkínasa við *in vitro*, innan frumna og *in vivo* þéttni. Efnid veldur sértækri hömlun á frumufjölgun og kemur af stað stýrðum frumudauða (apoptosis) í Bcr-Abl jákvæðum frumulínum jafnt sem nýjum hvítblæðifrumum hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML og brátt eítelfrumuhvítblæði (ALL).

In vivo hefur efnid æxlisamlandi verkun eitt og sér, í dýralíkönunum þar sem notaðar eru Bcr-Abl jákvæðar æxlisfrumur.

Imatinib er einnig hemill týrosínkínasaviðtaka fyrir blóðflagnaafleidda vaxtarþáttinn (platelet-derived growth factor [PDGF]), PDGF-R og stofnfrumuþáttinn (stem cell factor [SCF]) c-Kit og hamlar PDGF- og SCF-miðluðum frumufurum. *In vitro* hamlar imatinib frumufjölgun og veldur stýrðum frumudauða (apoptosis) í æxlisfrumum í stoðvef maga og þarma (GIST), sem tjá virkjaða *kit* stökkbreytingu. Sívirk (constitutive) virkjun PDGF viðtaka eða Abl proteintýrosínkinasa sem afleiðing samruna við ýmis fylgiprótein (partner proteins) eða sívirk myndun PDGF hefur verið talin tengjast meinmyndun MDS/MPD, HES/CEL og DFSP. Imatinib hamlar frumuboðum og frumufjölgun sem knúin er áfram af PDGFR og Abl kinasa virkni sem ekki lætur að stjórn.

Klínískar rannsóknir á langvarandi kyrningahvítblæði

Verkun Glivec grundvallast á heildar blóð- og litningasvörun og lifun án versnunar sjúkdóms. Engar klínískar samanburðarrannsóknir sýna fram á klínískan ávinning, svo sem bata á sjúkdómstengdum einkennum eða aukinni lifun, nema hvað varðar nýgreint CML í stöðugum fasa.

Þrjár stórar, alþjóðlegar, opnar II. stigs rannsóknir án samanburðar voru gerðar hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í stöðugum, bráðafasa eða hröðunarfasa sjúkdómsins, önnur Ph+ hvítblæði eða með CML í stöðugum fasa sem svaraði ekki fyrri meðferð með interferoni-alfa (IFN). Ein stór, opin, fjölsetra, alþjóðleg, slembuð III. stigs rannsókn hefur verið gerð hjá sjúklingum með nýgreindan Ph+ CML. Að auki hafa börn verið meðhöndluð í tveimur I. stigs rannsóknunum og einni II. stigs rannsókn.

Í öllum klínískum rannsóknunum voru 38-40% sjúklinga ≥ 60 ára og 10-12% sjúklinga voru ≥ 70 ára.

Stöðugur fasi, nýgreindur

Þessi III. stigs rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum bar meðferð með Glivec einu og sér saman við samsetta meðferð með interferoni-alfa (IFN) og cytarabini (Ara-C). Sjúklingar sem sýndu enga svörun (vöntun á heildarblóðsvörun (CHR) eftir 6 mánuði, aukningu í WBC, enga meiriháttar litningasvörun (MCyR) eftir 24 mánuði), stöðvun á svörun (CHR eða MCyR hættir) eða alvarlegt óþol gegn meðferðinni fengu að skipta yfir í hinn meðferðarmöguleikann. Í Glivec hópnum fengu sjúklingar 400 mg daglega. Í IFN hópnum fengu sjúklingarnir markskammtinn 5 milljón a.e./m²/sólarhring af IFN undir húð ásamt því að fá Ara-C 20 mg/m²/sólarhring undir húð í 10 daga/mánuð.

Alls var 1.106 sjúklingum skipt með slembivali, 553 í hvorn hóp. Upphafseinkenni voru í góðu jafnvægi á milli hópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 51 ár (á bilinu 18-70 ára) og voru 21,9% sjúklinga ≥ 60 ára. Karlar voru 59% og konur 41%; 89,9% voru af hvíta kynstofninum og 4,7% voru þeldökkir sjúklingar. Sjö árum eftir að síðasti sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina var miðgildi meðferðarlengdar þegar um fyrstu (first-line) meðferð var að ræða, 82 mánuðir hjá hópnum sem fékk Glivec og 8 mánuðir hjá IFN hópnum. Miðgildi meðferðarlengdar, þegar um aðra (second-line) meðferð með Glivec var að ræða, var 64 mánuðir. Á heildina litið var sólarhringsskammtur að meðaltali 406 ± 76 mg hjá sjúklingum sem fengu Glivec sem fyrstu meðferð. Fyrsti endapunktur verkunar í rannsókninni er lifun án versnunar. Versnun var skilgreind sem einhver eftirtalinna þátta: Versnun í hröðunarfasa eða bráðafasa (blast crisis), andlát, stöðvun á CHR eða MCyR, eða aukning á WBC hjá sjúklingum sem ekki voru að ná CHR þrátt fyrir viðeigandi meðferð. Meiriháttar litningasvörun, blóðsvörun, sameindasvörun (mat á lágmarks sjúkdómshreytum (minimal residual disease)), tími að hröðunarfasa eða bráðafasa og lifun eru helstu aðrir (secondary) endapunktur. Upplýsingar um svörun koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Svörun í rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML (84 mánaða upplýsingar)

(Bestu svörunarhlutföll)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
Blóðsvörun		
CHR hlutfall n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Litningasvörun		
Meiriháttar svörun n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Full CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Að hluta CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Sameindasvörun**		
Meiriháttar svörun eftir 12 mánuði (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Meiriháttar svörun eftir 24 mánuði (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Meiriháttar svörun eftir 84 mánuði (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischers exact test		
** Hlutfall sameindasvörunar er byggt á fyrirliggjandi úrtaki.		
Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur): WBC < 10 x 10 ⁹ /l, blóðflögur < 450 x 10 ⁹ /l, merglingar+miðmerglingar < 5% í blóði, engar kímfrumur og formerglingar í blóði, blákyrningar < 20%, engin utanmergstengsl.		
Skilmerki litningasvörunar: Full (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%), lítil (36-65%) eða lágmarks (66-95%). Meiriháttar svörun (0-35%) sameinar bæði fullkomna svörun og svörun að hluta.		
Skilmerki meiriháttar sameindasvörunar: Minnkun um ≥ 3 logaritma í magni Bcr-Abl afrita í útlægu blóði (mælt með rauntíma meginlegu „reverse transcriptasa“ PCR prófi) miðað við staðlað upphafsgildi.		

Hlutföll heildarblóðsvörunar, meiriháttar litningasvörunar og fullrar litningasvörunar eftir fyrstu (first-line) meðferð voru metin með Kaplan-Meier aðferð og þeir sem ekki svöruðu meðferð voru ekki hafðir með í útreikningunum frá þeim degi þegar síðasta skoðun fór fram. Á grundvelli þessarar aðferðar er áætlaður ávinningur hvað varðar uppsöfnuð svörunarhlutföll fyrir fyrstu (first-line) meðferð með Glivec, frá 12 mánaða meðferð til 84 mánaða meðferð, sem hér segir: CHR fer úr 96,4% í 98,4% og CCyR fer úr 69,5% í 87,2%.

Að lokinni 7 ára eftirfylgni voru 93 (16,8%) tilvik um versnun sjúkdómsins hjá hópnum sem fékk Glivec: Í 37 (6,7%) tilvikum var um að ræða versnun í hröðunarfasa/bráðafasa, í 31 (5,6%) tilvikum var um að ræða tap á MCyR, í 15 (2,7%) tilvikum var um að ræða tap á CHR eða fjölgun hvítra blóðkorna og í 10 (1,8%) tilvikum var um að ræða dauðsföll sem ekki tengdust CML. Á hinn bóginn voru 165 (29,8%) tilvik í hópnum sem fékk IFN+Ara-C, þar af 130 tilvik sem komu fyrir í fyrstu (first-line) meðferð með IFN+Ara-C.

Áætlað hlutfall sjúklinga sem voru án versunar í hröðunarfasa eða bráðafasa eftir 84 mánuði var marktækt hærra fyrir Glivec hópinn samanborið við IFN hópinn (92,5% samanborið við 85,1%, p<0,001). Árlegt hlutfall versunar í hröðunarfasa eða bráðafasa minnkaði eftir því sem meðferðin var lengri og var innan við 1% á ári á fjórða og fimmta árinu. Áætlað hlutfall lifunar án versunar eftir 84 mánuði var 81,2% í Glivec hópnum og 60,6% í samanburðarhópnum (p<0,001). Árlegt hlutföll hvaða versunar sem er, fyrir Glivec, lækkuðu einnig með tímanum.

Alls dó 71 sjúklingur (12,8%) í hópnum sem fékk Glivec og 85 sjúklingar (15,4%) í hópnum sem fékk IFN+Ara-C. Eftir 84 mánuði er áætluð heildarlifun 86,4% (83, 90) samanborið við 83,3% (80, 87) í slembuðu Glivec og IFN+Ara-C hópnum, tilgreint í sömu röð ($p=0,073$, log-rank próf). Þessi endapunktur, þ.e. tími fram að atviki, einkennist mjög af því hve margir skiptu úr IFN+Ara-C hópnum yfir í Glivec hópinn. Áhrif meðferðar með Glivec á lifun í stöðugum fasa nýgreinds CML hafa verið rannsökuð frekar með afturskyggnri rannsókn á fyrrgreindum upplýsingum um Glivec ásamt grunnögnum úr annarri III. stigs rannsókn á IFN+Ara-C ($n=325$) sem notað var með sama hætti. Í þessari afturskyggnu rannsókn var sýnt fram á yfirburði Glivec samanborið við IFN+Ara-C hvað varðar heildarlifun ($p<0,001$); innan 42 mánaða voru 47 (8,5%) sjúklingar sem fengu Glivec og 63 (19,4%) sjúklingar sem fengu IFN+Ara-C dánir.

Stærðargráða litningasvörunar og sameindasvörunar hafði greinileg áhrif á langtíma niðurstöður hjá sjúklingum sem fengu Glivec. Áætlað var að 96% (93%) sjúklinga með CCyR (PCyR) eftir 12 mánuði væru án versunar í hröðunarfasa/bráðafasa eftir 84 mánuði, en einungis 81% sjúklinga án MCyR eftir 12 mánuði voru án versunar í langt gengið CML eftir 84 mánuði ($p<0,001$ fyrir heildina, $p=0,25$ milli CCyR og PCyR). Hjá sjúklingum með fækkun Bcr-Abl afrita um að minnsta kosti 3 logaritma eftir 12 mánuði voru líkur á að ekki hefði komið fram versnun í hröðunarfasa/bráðafasa 99% eftir 84 mánuði. Svipaðar niðurstöður komu fram á grundvelli 18 mánaða áfangagreiningar.

Í þessari rannsókn var heimilt að auka skammtinn úr 400 mg á sólarhring í 600 mg á sólarhring og síðan úr 600 mg í 800 mg á sólarhring. 42 mánaða eftirfylgni sýndi staðfest tap (innan 4 vikna) á litningasvörun hjá 11 sjúklingum. Hjá 4 af þessum 11 sjúklingum var skammturinn aukinn í 800 mg á sólarhring og 2 sjúklinganna endurheimtu litningasvörun (1 að hluta og 1 alveg, auk þess sem sá síðarnefndi náði einnig sameindasvörun), en af þeim 7 sjúklingum sem ekki fengu aukinn skammt náði einungis einn fullri litningasvörun. Hlutfall sumra aukaverkana var hærra hjá þeim 40 sjúklingum þar sem skammturinn var aukinn í 800 mg á sólarhring en hjá sjúklingaþýðinu fyrir skammtaaukningu ($n=551$). Algengustu aukaverkanirnar voru blæðingar í meltingarvegi, tárubólga og hækkun gildi transaminasa eða bilirubins. Frá öðrum aukaverkunum var greint með lægri eða sömu tíðni.

Stöðugur fasi, interferon árangurslaust

532 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með 400 mg upphafsskammti. Sjúklingum var skipt í þrjá meginflokkka: Án blóðsvörunar (29%), án litningasvörunar (35%) eða óþol fyrir interferoni (36%). Miðgildi meðferðar sem sjúklingar höfðu fengið fyrir IFN meðferð var 14 mánuðir, þar sem gefnir voru skammtar $\geq 25 \times 10^6$ a.e./viku og voru allir seint í stöðugum fasa, með 32 mánaða miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu. Fyrsta verkunarbreyta rannsóknarinnar var hlutfall meiriháttar litningasvörunar (fullkomin svörun að viðbættri svörun að hluta, 0 til 35% Ph+ metafasar í beinmergi).

Í þessari rannsókn náðu 65% sjúklinga meiriháttar litningasvörun sem var fullkomin hjá 53% (staðfest 43%) sjúklinga (tafla 3). Heildarblóðsvörun náðist hjá 95% sjúklinga.

Hröðunarfasi

235 fullorðnir sjúklingar með sjúkdóminn í hröðunarfasa tóku þátt í rannsókninni. Fyrstu 77 sjúklingarnir byrjuðu á 400 mg, síðan var rannsóknaráætlun breytt til að leyfa stærri skammta og þeir 158 sjúklingar sem eftir voru byrjuðu á 600 mg.

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem heildarblóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði (þ.e. úthreinsun kímfrumna úr merg og blóði, en án þess að ná eðlilegum blóðgildum eins og við fullkomna svörun) eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML. Staðfest blóðsvörun náðist hjá 71,5% sjúklinga (tafla 3). Mikilvægt var að 27,7% sjúklinganna náðu líka meiriháttar litningasvörun, sem var fullkomin hjá 20,4% (staðfest 16%) þeirra. Hjá sjúklingum sem fengu 600 mg er núverandi mat á miðgildi áætlaðrar lifunar án versunar sjúkdóms 22,9 mánuðir og núverandi mat á miðgildi heildar lifunar er 42,5 mánuðir.

Kyrningabráðafasi (myeloid blast crisis)

260 sjúklingar með kyrningabráðafasa tóku þátt í rannsókninni. 95 (37%) höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, annaðhvort við hröðunarfasa eða bráðafasa (formeðhöndlaðir sjúklingar), en ekki 165 (63%) þeirra (ómeðhöndlaðir sjúklingar). Fyrstu 37 sjúklingarnir byrjuðu á 400 mg, en eftir það var rannsóknaráætlun breytt til að leyfa stærri skammta og þeir 223 sem eftir voru byrjuðu á 600 mg.

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem heildarblóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML og var gengið út frá sömu forsendum og í rannsókninni á hröðunarfasa. Í þessari rannsókn náðu 31% sjúklinga blóðsvörun (36% sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og 22% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð). Hlutfall svörunar var einnig hærra hjá sjúklingum sem fengu 600 mg (33%) samanborið við sjúklinga sem fengu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Fyrirliggjandi mat á miðgildi lifunar þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður var 7,7 mánuðir og 4,7 mánuðir hjá þeim sem fengið höfðu meðferð.

Eitilfrumuhvítblæði í bráðafasa (lymphoid blast crisis)

Takmarkaður fjöldi sjúklinga var skráður í I stigs rannsóknir ($n=10$). Hlutfall blóðsvörunar var 70% og stóð í 2-3 mánuði.

Tafla 3 Svörun í CML rannsóknum hjá fullorðnum

	Rannsókn 0110 Upplýsingar eftir 37 mánuði Stöðugur fasi, IFN án árangurs ($n=532$)	Rannsókn 0109 Upplýsingar eftir 40,5 mánuði Hröðunarfasi, ($n=235$)	Rannsókn 0102 Upplýsingar eftir 38 mánuði Kyrningabráðafasi, ($n=260$)
	% sjúklinga (CI _{95%})		
Blóðsvörun ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Heildarblóðsvörun (CHR)	95%	42%	8%
Engar vísbendingar um hvítblæði (NEL)	Á ekki við	12%	5%
Aftur í stöðugan fasa (RTC)	Á ekki við	17%	18%
Meiriháttar litningasvörun ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Full	53%	20%	7%
(Staðfest ³) [95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Að hluta	12%	7%	8%

¹ **Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur):**

CHR: Rannsókn 0110 [WCB $< 10 \times 10^9/l$, blóðflögur $< 450 \times 10^9/l$, merglingar+miðmerglingar $< 5\%$ í blóði, engar kímfrumur (blasts) og formerglingar í blóði, blákyrningar $< 20\%$, engin utanmergstengsl] og í rannsóknum 0102 og 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, blóðflögur $\geq 100 \times 10^9/l$, engar blóðkímfrumur, BM kímfrumur (blasts) $< 5\%$ og enginn sjúkdómur utan mergs].

NEL Sömu skilmerki og fyrir CHR en ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflögur $\geq 20 \times 10^9/l$ (einungis 0102 og 0109).

RTC $< 15\%$ BM og PB kímfrumur (blasts) $< 30\%$ kímfrumur (blasts)+formerglingar í BM og PB, $< 20\%$ blákyrningar í PB, enginn sjúkdómur utan mergs, milta og lifrar (einungis fyrir 0102 og 0109).

BM = beinmergur, PB = blóð (peripheral blood)

² **Skilmerki litningasvörunar:**

Meiriháttar svörun sameinar bæði fulla svörun og svörun að hluta: Full (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%)

³ Heildar litningasvörun staðfest af öðru beinmergs litningamati framkvæmd a.m.k. einum mánuði eftir fyrstu beinmergsrannsóknina.

Börn

Alls tóku 26 börn undir 18 ára aldri með annaðhvort CML í stöðugum fasa (n=11) eða CML í bráðafasa eða Ph+ brátt hvítblæði (n=15) þátt í I. stigs rannsókn með skammtaaukningu smám saman. Þetta var hópur með mikla formeðhöndlun, þar sem 46% höfðu fengið áður BMT og 73% höfðu áður fengið fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu Glivec í skömmtunum 260 mg/m²/sólarhring (n=5), 340 mg/m²/sólarhring (n=9), 440 mg/m²/sólarhring (n=7) og 570 mg/m²/sólarhring (n=5). Af 9 sjúklingum með CML í stöðugum fasa og með fyrirbyggjandi litningaupplýsingar fengu 4 (44%) fulla litningasvörun og 3 (33%) litningasvörun að hluta við MCyR tíðni af 77%.

Alls hefur 51 barn með nýlega greint og ómeðhöndlað CML í stöðugum fasa verið tekið inn í opna, fjölsetra II. stigs rannsókn á einum hópi (single arm). Sjúklingarnir fengu meðferð með Glivec 340 mg/m²/sólarhring, án hléa ef engar skammtatakmarkandi eiturverkanir komu fram. Meðferð með Glivec leiðir til skjótrar svörunar hjá nýlega greindum börnum með CML og eftir 8 vikna meðferð hafði náðst heildarblóðsvörun (complete haematological response: CHR) hjá 78% þeirra. Háu hlutfalli heildarblóðsvörunar fylgir full litningasvörun (CCyR: complete cytogenetic response) hjá 65%, sem er sambærilegt við árangur hjá fullorðnum. Að auki náðist litningasvörun að hluta (PCyR: partial cytogenetic response) hjá 16%, þar af meiriháttar litningasvörun (MCyR: major cytogenetic response) hjá 81%. Hjá meirihluta sjúklinga sem náðu fullri litningasvörun kom full litningasvörun fram á 3. til 10. mánuði og miðgildi tíma að svörun, skv. Kaplan-Meier mati, er 5,6 mánuðir.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Glivec hjá öllum undirhópum barna við Fíladelfífulitnings (bcr-abl yfirfærslu) jákvætt langvarandi kynningahvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínískar rannsóknir á Ph+ ALL

Nýgreint Ph+ ALL

Í samanburðarrannsókn (ADE10) þar sem imatinib var borið saman við meðferð sem byggðist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) hjá 55 nýgreindum sjúklingum sem voru 55 ára eða eldri, hafði imatinib eitt sér í för með sér marktækt hærra hlutfall heildarblóðsvörunar en krabbameinslyfjameðferð (96,3% samanborið við 50%; p=0,0001). Þegar imatinib var notað sem síðasta meðferðarúrræði (salvage therapy) handa sjúklingum sem svöruðu ekki eða illa krabbameinslyfjameðferð, kom fram heildarblóðsvörun hjá 9 sjúklingum (81,8%) af 11. Þessi klínísku áhrif tengdust meiri minnkun bcr-abl umritunar hjá sjúklingum sem fengu imatinib en þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð, eftir 2 vikna meðferð (p= 0,02). Allir sjúklingarnir fengu imatinib og upprætningarmeðferð með krabbameinslyfjum (consolidation chemotherapy) (sjá töflu 4) eftir aðalmeðferð (induction) og bcr-abl umritun var sambærileg hjá báðum hópunum eftir 8 vikur. Eins og ráð var fyrir gert, á grundvelli þess hvernig rannsóknin var hönnuð, sást enginn munur á lengd sjúkdómshlés, lifun án sjúkdómsins eða heildarlifun, enda þótt útkoman væri betri hjá sjúklingum með fulla sameindasvörun og lágmarks sjúkdómshreytur, bæði hvað varðar lengd sjúkdómshlés (p=0,01) og lifun án sjúkdómsins (p=0,02).

Niðurstöður úr hópi 211 sjúklinga með nýgreint Ph+ ALL, í fjórum klínískum rannsóknum án samanburðar (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) eru í samræmi við niðurstöðurnar sem lýst er hér að framan. Þegar imatinib var notað sem viðbót við meðferð sem byggist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) (sjá töflu 4) var hlutfall heildarblóðsvörunar 93% (147 af 158 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 90% (19 af 21 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á). Hlutfall fullrar sameindasvörunar var 48% (49 af 102 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á). Lifun án sjúkdóms (disease-free survival [DFS]) og heildarlifun (overall survival [OS]) var alltaf meiri en 1 ár og hafði yfirburði á sögulegan samanburð (DFS p<0,001; OS p< 0,0001) í tveimur rannsóknum (AJP01 og AUS01).

Tafla 4 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi

Rannsókn ADE10	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3, 4, 5; MTX 12 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðing sjúkdómshlés	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daga 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 klst.), daga 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 klst.) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., daga 22-25, 29-32
Upprætینگarmeðferð I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 klst.), daga 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² til inntöku, daga 1-20
Upprætینگarmeðferð II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5
Rannsókn AAU02	
Innleiðslumeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., daga 1-3, 15-16; VCR 2 mg heildarskammtur i.v., daga 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., daga 1, 8; Prednison 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² til inntöku, daga 1-28; MTX 15 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22
Upprætینگarmeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 klst. i.v. (3 klst.), daga 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, dag 1
Rannsókn ADE04	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðslumeðferð I	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; VCR 2 mg i.v., daga 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., daga 6-7, 13-14
Innleiðslumeðferð II	CP 1 g/m ² i.v. (1 klst.), daga 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² til inntöku, daga 26-46
Upprætینگarmeðferð	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 klst.) daga 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), dag 5
Rannsókn AJP01	
Innleiðslumeðferð	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 klst.), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., daga 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag til inntöku
Upprætینگarmeðferð	Meðferðir þar sem krabbameinslyf eru gefin til skiptis (alternating chemotherapy course): Háskammtakrabbameinslyfjameðferð með MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (með 12 klst. millibili), daga 2-3, í 4 meðferðarkafli
Viðhaldsmeðferð	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-5

Rannsókn AUS01	
Innleiðslu-upprætingarmeðferð	Ofur-CVAD-skömmtun (hyper-CVAD regimen): CP 300 mg/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), daga 1-3; Vincristin 2 mg i.v., daga 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 klst.), dag 4; DEX 40 mg/sólarhring daga 1-4 og 11-14, til skiptis við MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 klst., með 12 klst. millibili), daga 2-3 (samtals 8 meðferðarlotur)
Viðhaldsmeðferð	VCR 2 mg i.v. mánaðarlega í 13 mánuði; Prednisolon 200 mg til inntöku, 5 daga í mánuði í 13 mánuði
Í öllum meðferðunum voru gefnir sterar til fyrirbyggjandi verkunar hvað varðar miðtaugakerfið.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: í bláæð.	

Börn

Í rannsókn I2301, tóku samtals 93 börn, unglingar og ungir fullorðnir sjúklingar (frá 1 til 22 ára) með Ph+ ALL þátt í opinni, fjölsetra, óslembaðri, III. stigs hóprannsókn með raðbundinni (sequential) aðferð, og fengu meðferð með Glivec (340 mg/m²/sólarhring) samhliða öflugri krabbameinslyfjameðferð eftir innleiðslumeðferð. Glivec var gefið með hléum í hópum 1-5, og stóð meðferðin með Glivec lengur og byrjaði fyrr eftir því um hvaða hóp var að ræða; hópur 1 fékk vægustu meðferðina og hópur 5 öflugustu meðferðina með Glivec (í flesta daga og með samfelldri daglegri gjöf Glivec í fyrstu krabbameinslyfjameðferðarlotunni). Samfelld dagleg útsetning fyrir Glivec snemma í meðferðinni samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum í hóp 5 (n=50) lengdi lifun án tilvika í 4 ár (event-free survival [EFS]) samanborið við sögulegan samanburðarhóp (n=120) sjúklinga sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð án Glivec (69,6% samanborið við 31,6%, tilgreint í sömu röð). Áætluð heildarlifun í 4 ár hjá sjúklingum í hóp 5 var 83,6% samanborið við 44,8% hjá sögulegum samanburðarhópi. 20 af 50 (40%) sjúklingum í hóp 5 fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell transplant).

Tafla 5 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi í rannsókn I2301

Upprætingarhluti 1 (3 vikur)	VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /skammt á 3 klst. fresti, x 8 skammtar/sólarhring, i.v.): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 6-15 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi I.t. metótrexat (aðlagað að aldri): dagur 1 EINGÖNGU Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 8 og 15
Upprætingarhluti 2 (3 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagur 1 ARA-C (3 g/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4, i.v.): dagar 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 4-13 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi
Endurinnleiðsluhluti 1 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21

Eflingarhluti 1 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16 og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44
Endurinnleiðsluhluti 2 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21
Eflingarhluti 2 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16, og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta skammt ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 1–4	MTX (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 8-28 Metótrexat (20 mg/m ² /vikur, til inntöku): dagar 8, 15 og 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 MESNA i.v. dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 34-43
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 5	Geislun á höfuð (einungis hluti 5) 12 Gy í 8 hlutum fyrir alla sjúklinga sem eru CNS1 og CNS2 við greiningu 18 Gy í 10 hlutum fyrir sjúklinga sem eru CNS3 við greiningu VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 11-56 (Gera skal hlé á 6-MP þá 6-10 sólarhringa sem geislun á höfuð stendur yfir, frá 1. degi 5. lotu. Hefja skal meðferð með 6-MP aftur á 1. degi eftir að geislun á höfuðkúpu lýkur.) Metótrexat (20 mg/m ² /vikur, til inntöku): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50

Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-56 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50
--	--

G-CSF = kyrningavaxtarþáttur (granulocyte colony stimulating factor), VP-16 = etoposid, MTX = metótrexat, i.v. = í bláæð, s.c. = undir húð, i.t. = í mænuvökva, i.m. = í vöðva, ARA-C = cytarabin, CPM = cyclofosfamid, VCR = vincristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptapurin, E.coli L-ASP = L-asparaginasí, PEG-ASP = PEG asparaginasí, MESNA= 2-mercaptoetan sulfonat natríum, iii= eða þar til MTX þéttni er < 0,1 µM, Gy= Gray

RannsóknAIT07 var fjölsetra, opin, slembuð, II/III stigs rannsókn sem í tóku þátt 128 sjúklingar (1 árs til < 18 ára) sem fengu meðferð með imatinibi samhliða krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um öryggi úr þessari rannsókn virðast vera í samræmi við upplýsingar um öryggi imatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

Endurkomið/þrálátt Ph+ ALL

Þegar imatinib var notað eitt sér handa sjúklingum með endurkomið/þrálátt Ph+ ALL hafði það í för með sér, hjá þeim 53 af 411 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á, að hlutfall blóðsvörunar var 30% (hlutfall heildarblóðsvörunar var 9%) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 23%. (Haft skal í huga að af 411 sjúklingum fengu 353 meðferð í útvíkkaðri þátttökurannsókn, án þess að grunnupplýsingum um svörun væri safnað saman). Miðgildi tíma að versnun sjúkdóms hjá öllum 411 sjúklingunum með endurkomið/þrálátt Ph+ ALL var á bilinu 2,6 til 3,1 mánuður og miðgildi heildar lifunar hjá þeim 401 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á, var á bilinu 4,9 til 9 mánuðir. Svipaðar niðurstöður komu fram við endurgreiningu upplýsinga þannig að einungis voru metnir þeir sjúklingar sem voru 55 ára eða eldri.

Klínískar rannsóknir á MDS/MPD

Reynsla af notkun Glivec við þessari ábendingu er mjög takmörkuð og byggist á blóð- og litningasvörunarhlutföllum. Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengri lifun. Í einni opinni, fjölsetra, II. stigs klínískri rannsókn (rannsókn B2225) var lagt mat á Glivec hjá fjölbreytilegu sjúklingaþýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR proteintyrosinkinasa. Í þessari rannsókn tóku þátt 7 sjúklingar með MDS/MPD sem fengu meðferð með 400 mg af Glivec á sólarhring. Þrjú sjúklingar náðu heildarblóðsvörun (CHR) og einn sjúklingur náði blóðsvörun að hluta (PHR). Þegar upphaflega greiningin fór fram höfðu þrjú af fjórum sjúklingum með staðfesta PDGFR endurröðun erfðavísa náð blóðsvörun (2 CHR og 1 PHR). Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 72 ára.

Gerð var áhorfsskrá (rannsókn L2401) til að safna saman upplýsingum um langtímaöryggi og -verkun hjá sjúklingum með æxli vegna mergfrumnafjölgunar með PDGFR- β endurröðun og sem fengu meðferð með Glivec. Þeir 23 sjúklingar sem skráðir voru fengu Glivec skammta sem voru að miðgildi 264 mg á sólarhring (á bilinu 100 til 400 mg) í að miðgildi 7,2 ár (á bilinu 0,1 til 12,7 ár). Vegna eðlis áhorfsskrárinnar lágu upplýsingar um blóðfræðilegt, frumferðafræðilegt og sameindafræðilegt mat fyrir hjá 22, 9 og 17 af þeim 23 sjúklingum sem skráðir voru, tilgreint í sömu röð. Þegar varlega er áætlað að sjúklingar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um svari ekki meðferð, kemur fram að heildarblóðsvörun sást hjá 20/23 (87%) sjúklingum, full litningasvörun (CCyR) hjá 9/23 (39,1%) sjúklingum og sameindasvörun (MR) hjá 11/23 (47,8%) sjúklingum, tilgreint í sömu röð. Þegar svörunarhlutfallið er reiknað hjá sjúklingum með að minnsta kosti eitt gilt mat er svörunarhlutfallið fyrir heildarblóðsvörun 20/22 (90,9%), fyrir fulla litningasvörun 9/9 (100%) og fyrir sameindasvörun 11/17 (64,7%).

Í 13 birtum heimildum var greint frá 24 sjúklingum til viðbótar, sem voru með MDS/MPD. Af þeim fékk 21 sjúklingur meðferð með Glivec 400 mg á sólarhring en hinir 3 fengu minni skammta. Hjá 11 sjúklingum greindist PDGFR endurröðun erfðavísa og af þeim náðu 9 CHR og 1 PHR. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 til 79 ára. Uppfærðar upplýsingar vegna 6 sjúklinga af þessum 11 voru birtar nýlega og samkvæmt þeim eru allir sjúklingarnir í sjúkdómshléi hvað varðar litningasvörun (á bilinu 32-38 mánuðir). Í sömu birtu heimild er greint frá upplýsingum úr langtíma eftirfylgni 12 sjúklinga með MDS/MPD með PDGFR endurröðun erfðavísa (5 sjúklingar úr rannsókn B2225). Miðgildi tíma sem þessir sjúklingar höfðu notað Glivec var 47 mánuðir (á bilinu 24 dagar - 60 mánuðir). Hjá 6 sjúklinganna hefur eftirfylgni nú varað í meira en 4 ár. 11 sjúklingar náðu skjótri CHR, þar af voru 10 án allra litningafrávika og samrunaumritanir (fusion transcripts), metið samkvæmt RT-PCR, annaðhvort minnkuðu eða hurfu. Miðgildi þess tíma sem blóð- og litningasvörun hefur varað er 49 mánuðir (á bilinu 19-60) og 47 mánuðir (á bilinu 16-59), tilgreint í sömu röð. Heildarlífur er 65 mánuðir frá greiningu (á bilinu 25-234). Notkun Glivec handa sjúklingum sem ekki eru með yfirfærslu í erfðafni (genetic translocation) skilar yfirleitt ekki ávinningi.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með MDS/MPD. Í 4 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 3 mánaða til 4 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 92,5 til 340 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, litningasvörun og/eða klínískri svörun.

Klínískar rannsóknir á HES/CEL

Gerð var ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (B2225) þar sem notkun Glivec var rannsökuð hjá fjölbreyttu sjúklingapýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR proteintyrosínkinasa. Í þessari rannsókn fengu 14 sjúklingar með HES/CEL meðferð með Glivec 100 til 1.000 mg/sólarhring. Til viðbótar var greint frá 162 sjúklingum með HES/CEL í 35 birtum tilfella greinum (case reports) og tilfella sýrjum (case series), sem fengu Glivec 75 mg til 800 mg á sólarhring. Lagt var mat á litningafrávik hjá 117 sjúklingum af heildarþýðinu sem var 176 sjúklingar. Hjá 61 sjúklingi af þessum 117 sjúklingum greindist FIP1L1-PDGFR α samrunakinasí. Fjórir HES sjúklingar til viðbótar voru FIP1L1-PDGFR α -jákvæðir í 3 öðrum birtum tilfella greinum. Allir sjúklingarnir 65 sem voru FIP1L1-PDGFR α samrunakinasá-jákvæðir náðu CHR er stóð í marga mánuði (á bilinu 1+ til 44+ mánuðir, miðað við þann tíma þegar upplýsingarnar voru birtar). Nýlega voru birtar upplýsingar um að 21 af þessum 65 sjúklingum hafi einnig náð fullkomnu sjúkdómshléi hvað varðar litninga (complete molecular remission), þar sem miðgildi eftirfylgni var 28 mánuðir (á bilinu 13-67 mánuðir). Sjúklingarnir voru á aldrinum 25 til 72 ára. Í tilvikagreinunum greindu rannsakendur að auki frá bata hvað varðar einkenni og aðra óeðlilega vanstarfsemi líffæra. Greint var frá ávinningi hvað varðar hjarta, taugar, húð/undirhúð, öndunarfæri/brjósthol/miðmæti, stoðkerfi/stoðvef/æðar og meltingarfæri.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með HES/CEL. Í 3 birtum heimildum var greint frá 3 sjúklingum með HES og CEL í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 ára til 16 ára og fengu imatinib í skammtinum 300 mg/m² á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 200 til 400 mg á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, fullri litningasvörun og/eða fullri sameindasvörun.

Klínískar rannsóknir á óskurðtæku GIST og/eða GIST með meinvörpum

Gerð var ein II. stigs, opin, slembuð, fjölþjóðarrannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með óskurðtækt eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (GIST). Í rannsókninni tóku þátt 147 sjúklingar og voru þeir valdir af handahófi þannig að þeir fengu annaðhvort 400 mg eða 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í allt að 36 mánuði. Sjúklingarnir voru á aldrinum 18 til 83 ára og höfðu verið meinafræðilega greindir með Kit-jákvætt illkynja GIST sem var óskurðtækt og/eða með meinvörpum. Ónæmisvefjaefnafræðiþróf var framkvæmt reglubundið með Kit mótefni (A-4502, kanínu fjölkóna mótsermi, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) samkvæmt greiningu með avidin-biotin-peroxidasakomplex aðferð eftir endurheimt mótefnavaka.

Fyrsta staðfesting verkunar grundvallaðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Æxli urðu að vera mælanleg á að minnsta kosti einum stað sjúkdóms og svörun byggð á skilmerkjum Southwestern Oncology Group (SWOG). Sjá niðurstöður í töflu 6.

Tafla 6 Besta æxlissvörun í rannsókn STIB2222 (GIST)

Besta svörun	Allir skammtar (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
	n (%)	
Fullkomin svörun	1 (0,7)	
Svörun að hluta	98 (66,7)	
Sjúkdómur stöðugur	23 (15,6)	
Versnun á sjúkdómi	18 (12,2)	
Ekki metanlegt	5 (3,4)	
Óþekkt	2 (1,4)	

Enginn munur var á svörunarhlutföllum milli skammtahópanna tveggja. Marktækur fjöldi sjúklinga, sem var með stöðugan sjúkdóm þegar milligreining var gerð, náði svörun að hluta með lengri meðferð (miðgildi eftirfylgni var 31 mánuður). Miðgildi tíma þar til svörun kom fram var 13 vikur (95% CI: 12-23). Miðgildi tíma til meðferðarbrests hjá sjúklingum sem höfðu svarað meðferð var 122 vikur (95% CI: 106-147) en hjá þýðinu öllu var þetta gildi 84 vikur (95% CI: 71-109). Miðgildi heildar lifunar hefur ekki náðst. Kaplan-Meier mat á lifun eftir 36 mánaða eftirfylgni er 68%.

Í tveimur klínískum rannsóknum (rannsókn B2222 og millihópsrannsókn S0033) var sólarhringsskammtur Glivec aukinn í 800 mg hjá sjúklingum sem voru með versnandi sjúkdóm við minni sólarhringsskammtana 400 mg eða 600 mg. Sólarhringsskammturinn var aukinn í 800 mg hjá alls 103 sjúklingum; hjá 6 sjúklingum kom fram svörun að hluta og hjá 21 sjúklingi varð sjúkdómurinn stöðugur eftir skammtaaukningu þannig að heildar klínískur ávinningur var 26%. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum um öryggi virðist skammtaaukning í 800 mg á sólarhring, hjá sjúklingum með versnandi sjúkdóm við minni sólarhringsskammtana 400 mg eða 600 mg, ekki hafa áhrif á öryggi Glivec.

Klínískar rannsóknir á viðbótarmeðferð við GIST

Viðbótarmeðferð með Glivec var rannsökuð í fjölsetra, tvíblindri, langtíma, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (Z9001) sem í tóku þátt 773 sjúklingar. Sjúklingarnir voru á aldrinum 18 til 91 árs. Sjúklingarnir sem tóku þátt voru með vefjafræðilega greiningu á GIST æxli (primary) sem tjáir Kit prótein samkvæmt ónæmismælingum, og stærð æxlis ≥ 3 cm þar sem það er breiðast og GIST æxlið hefur verið fjarlægð að fullu, innan 14-70 daga fyrir skráningu. Eftir brottnámi GIST æxlis var sjúklingunum slembiraðað í tvo hópa, annars vegar Glivec 400 mg/sólarhring eða samsvarandi lyfleysu í eitt ár.

Megin endapunktur rannsóknarinnar var lifun án endurkomu æxlis, skilgreint sem tímabilið frá þeim degi þegar slembiröðunin fór fram til þess dags sem æxli kom aftur fram eða viðkomandi lést af hvaða orsök sem var.

Glivec lengdi lifun án endurkomu æxlis marktækt, þar sem 75% sjúklinganna höfðu ekki fengið æxli aftur eftir 38 mánuði í hópnum sem fékk Glivec, samanborið við 20 mánuði í hópnum sem fékk lyfleysu (95% CI: [30-ekki ákvarðanlegt]; [14-ekki ákvarðanlegt], tilgreint í sömu röð); (áhættuhlutfall = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Hætta á endurkomu æxlis minnkaði því um u.þ.b. 89% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,113 [0,049-0,264]).

Lagt var afturvirk mat á hættu á endurkomu æxlis hjá sjúklingum eftir brottnám upphaflega GIST æxlisins með skurðaðgerð, á grundvelli eftirtalinna þátta sem hafa áhrif á horfur: æxlistærðar, mítósustuðul, staðsetningar æxlisins. Upplýsingar um mítósustuðul lágu fyrir hjá 556 af 713 einstaklingum sem ætlunin var að meðhöndla (intention-to-treat [ITT]). Niðurstöður greininga á undirhópum samkvæmt áhættuflokkun NIH (United States National Institutes of Health) og AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) eru tilgreindar í töflu 7. Enginn ávinningur kom fram hjá hópunum sem voru í lítilli áhættu eða mjög lítilli áhættu. Enginn heildarávinningur fyrir lifun hefur komið fram.

Tafla 7 Samantekt á greiningu Z9001 rannsóknarinnar á lifun án endurkomu æxlis samkvæmt áhættuflokkun NIH og AFIP

Mæli- kvarði áhættu	Áhættustig	% sjúklinga	Fjöldi tilvika/fjöldi sjúklinga	Heildar áhættuhlutfall (95%CI)*	Hlutfall lifunar án endurkomu æxlis (%)	
					12 mánuðir	24 mánuðir
					Glivec samanborið við lyfleysu	Glivec samanborið við lyfleysu
NIH	Lágt	29,5	0/86 samanborið við 2/90	E.Á.	100 samanborið við 98,7	100 samanborið við 95,5
	Í meðallagi hátt	25,7	4/75 samanborið við 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 samanborið við 94,8	97,8 samanborið við 89,5
	Hátt	44,8	21/140 samanborið við 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 samanborið við 64,0	80,7 samanborið við 46,6
AFIP	Mjög lágt	20,7	0/52 samanborið við 2/63	E.Á.	100 samanborið við 98,1	100 samanborið við 93,0
	Lágt	25,0	2/70 samanborið við 0/69	E.Á.	100 samanborið við 100	97,8 samanborið við 100
	Í meðallagi hátt	24,6	2/70 samanborið við 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 samanborið við 90,8	97,9 samanborið við 73,3
	Hátt	29,7	16/84 samanborið við 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 samanborið við 56,1	79,9 samanborið við 41,5

* Heildareftirfylgnitímabil; E.Á. – Ekki ákvarðanlegt

Í annarri fjölsetra, opinni III. stigs rannsókn (SSG XVIII/AIO) var borin saman meðferð með 400 mg/sólarhring af Glivec í 12 mánuði og 36 mánuði hjá sjúklingum eftir að GIST æxlið hafði verið fjarlægt með skurðaðgerð og eitt af eftirfarandi: þvermál æxlis > 5 cm og kjarnadeiling > 5/50 HPF (high power field); eða þvermál æxlis > 10 cm og einhverja kjarnadeilingu eða æxli af hvaða stærð sem er með kjarnadeilingu > 10/50 HPF eða æxli sem rofnað hafa inn í kviðarhol (peritoneal cavity). Samtals 397 sjúklingar voru samþykktir og þeim slembiraðað í rannsóknina (199 sjúklingar í 12 mánaða hópinn og 198 sjúklingar í 36 mánaða hópinn), miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu 22 til 84 ár). Miðgildi tíma sem sjúklingunum var fylgt eftir var 54 mánuðir (frá því að slembiröðun fór fram og að lokadagsetningu), þar sem samtals 83 mánuðir liðu frá því að fyrsta sjúklingnum var slembiraðað og að lokadagsetningu.

Megin endapunktur rannsóknarinnar var lifun án endurkomu æxlis, skilgreint sem tímabilið frá þeim degi þegar slembiröðunin fór fram til þess dags sem æxli kom aftur fram eða viðkomandi lést af hvaða orsök sem var.

Meðferð með Glivec í 36 mánuði lengdi lifun án endurkomu æxlis marktækt samanborið við meðferð með Glivec í 12 mánuði (heildaráhættuhlutfall = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (tafla 8, mynd 1).

Auk þess lengdi þrjátíu og sex (36) mánaða meðferð með Glivec marktækt heildarlifun samanborið við 12 mánaða meðferð með Glivec (áhættuhlutfall = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (tafla 8, mynd 2).

Lengri meðferðartími (> 36 mánuðir) getur seinkað frekari endurkomu æxlis. Hinsvegar eru áhrif þessarar niðurstöðu á heildarlifun enn óþekkt.

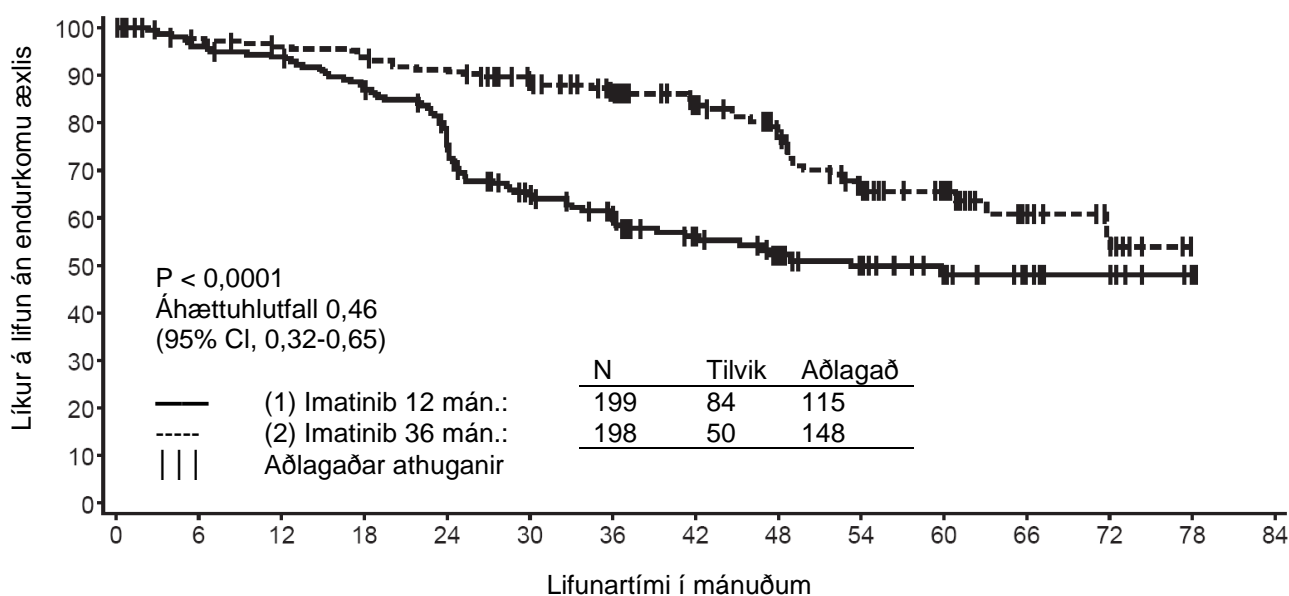
Heildarfjöldi dauðsfalla var 25 hjá þeim sem fengu meðferð í 12 mánuði og 12 hjá þeim sem fengu meðferð í 36 mánuði.

Meðferð með imatinibi í 36 mánuði hafði yfirburði yfir meðferð í 12 mánuði í ITT greiningunni, þ.e. sem tekur til heildarþýðisins í rannsókninni. Í ráðgerðri greiningu á undirhópum eftir gerð stökkbreytingar var áhættuhlutfall fyrir lifun án endurkomu æxlis fyrir 36 mánaða meðferð hjá sjúklingum með stökkbreytingar í táknröð (exon) 11 var 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Ekki er hægt að fá niðurstöður fyrir aðra sjaldgæfari undirhópa stökkbreytinga vegna fárra tilvika sem komu fyrir.

Tafla 8 Meðferð með Glivec í 12 mánuði og 36 mánuði (SSGXVIII/AIO Rannsókn)

Lifun án endurkomu æxlis	12-mánaða	36-mánaða
	meðferðarhópurinn %(CI)	meðferðarhópurinn %(CI)
12 mánuðir	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mánuðir	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mánuðir	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mánuðir	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mánuðir	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Lifun		
36 mánuðir	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mánuðir	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mánuðir	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

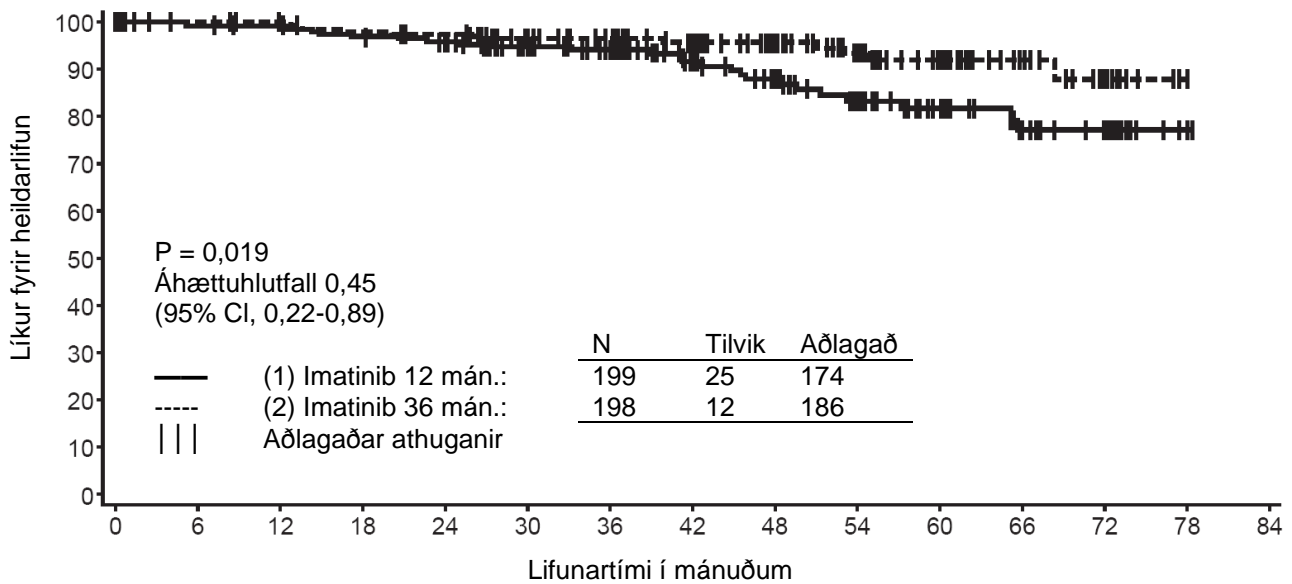
Mynd 1 Kaplan-Meier áætlun fyrir megin endapunktinn sem var lifun án endurkomu æxlis (ITT þýði)



Í áhættu : Tilvik

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2:84 0:84
 (2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:29 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0:50

Mynd 2 Kaplan-Meier áætlun fyrir heildarlifun (ITT þýði)



Í áhættu : Tilvik

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með c-Kit jákvætt GIST. Í 7 birtum heimildum var greint frá 17 sjúklingum með GIST (með eða án Kit og PDGFR stökkbreytinga) Sjúklingarnir voru á aldrinum 8 til 18 ára og fengu imatinib sem viðbótarmeðferð og við meinvörpum í skömmtum á bilinu 300 til 800 mg á sólarhring. Upplýsingar sem staðfestu c-kit eða PDGFR stökkbreytingar skorti hjá meirihluta barna sem fengu meðferð við GIST, sem gæti hafa leitt til óráðinnar klínískrar útkomu.

Klínískar rannsóknir á DFSP

Fram fór ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (rannsókn B2225) sem í tóku þátt 12 sjúklingar með DFSP, sem fengu meðferð með Glivec 800 mg á sólarhring. DFSP sjúklingarnir voru á aldrinum 23 til 75 ára, þeir voru með DFSP með meinvörpum, staðbundið endurkomið eftir brotnám með skurðaðgerð og ekki talið viðráðanlegt með frekari skurðaðgerðum þegar sjúklingurinn hóf þátttöku í rannsókninni. Grundvallarstaðfesting á verkun byggðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Af 12 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni kom fram svörun hjá 9 þeirra, hjá 1 þeirra kom fram fullkomin svörun og hjá 8 þeirra kom fram svörun að hluta. Hjá 3 sjúklinganna sem sýndu svörun að hluta til tókst síðan að vinna bug á sjúkdómnum með skurðaðgerð. Miðgildi meðferðarlengdar í rannsókn B2225 var 6,2 mánuðir og lengsta meðferðin var 24,3 mánuðir. Greint var frá 6 DFSP sjúklingum til viðbótar, á aldrinum 18 mánaða til 49 ára, sem fengu meðferð með Glivec, í 5 birtum tilfellosgreinum. Fullorðnu sjúklingarnir sem greint var frá í birtum heimildum fengu annaðhvort 400 mg (4 tilvik) eða 800 mg (1 tilvik) af Glivec á sólarhring. Svörun kom fram hjá 5 sjúklingum, fullkomin svörun hjá 3 sjúklingum og svörun að hluta til hjá 2 sjúklingum. Miðgildi meðferðarlengdar í birtum heimildum var á bilinu 4 vikur til meira en 20 mánuðir. Yfirfærslan (translocation) (t(17:22)[(q22:q13)] eða erfðavísisafurð þess var til staðar hjá nær öllum þeim sem svöruðu meðferð með Glivec.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með DFSP. Í 3 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með DFSP og PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum nýfæddir til 14 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 400 til 520 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu svörun að hluta og/eða heildarsvörun.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf Glivec

Lyfjahlvörf Glivec hafa verið metin á skammtabilinu 25 til 1.000 mg. Lyfjahlvörf í plasma voru greind á degi 1 og annaðhvort á degi 7 eða degi 28, en þá hafði plasmabéttni náð jafnvægi.

Frásög

Nýting (absolute bioavailability) fyrir hylkin er að meðaltali 98%. Mikill breytileiki var á AUC gildum imatinibs í plasma milli sjúklinga eftir skammt til inntöku. Þegar imatinib var gefið með fituríkri máltíð dró aðeins óverulega úr frásogi (11% minnkun á C_{max} og lenging á t_{max} um 1,5 klst.) með smávægilegri minnkun á AUC (7,4%), samanborið við fastandi aðstæður. Áhrif fyrri maga- og þarmaskurðaðgerða á frásög lyfsins hafa ekki verið rannsökuð.

Dreifing

Við þéttni imatinibs sem skiptir klínísku máli var um 95% bundið plasmapróteinum, grundvallað á *in vitro* rannsóknum, einkum albumini og alfa-sýru-glykópróteini, með litla bindingu við lipoprótein.

Umbrot

Aðalumbrotsefni í blóðrás manna er N-metýlsvipta piperazinafleiðan sem sýnir svipaða *in vitro* virkni og lyfið sjálf. AUC í plasma fyrir þetta umbrotsefni var einungis 16% af AUC fyrir imatinib. Binding N-metýlsvipta umbrotsefnisins við prótein í plasma er svipuð og fyrir móðurefnið.

Imatinib og N-metýlsvipta umbrotsefnið svöruðu samanlagt til 65% af geislavirkninni í blóðrás ($AUC_{(0-48 \text{ klst.})}$). Það sem eftir er af geislavirkninni í blóðrás eru mörg minni umbrotsefni.

In vitro niðurstöður sýndu að CYP3A4 var helsta P450 ensímið í mönnum sem hafði í för með sér umbrot á imatinibi. Af mörgum lyfjum sem hugsanlega eru notuð samhliða (paracetamol, aciclovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) sýndu einungis erytromycin (IC_{50} 50 μ M) og fluconazol (IC_{50} 118 μ M) hömlun á umbrotum imatinibs sem gæti haft klínísku þýðingu.

In vitro var sýnt fram á að imatinib væri samkeppnishemill markhvarfefna CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5. K_i gildi í lifrarfrymisögnum manna voru 27, 7,5 og 7,9 μ mól/l, tilgreint í sömu röð. Hámarksþéttni imatinibs í plasma sjúklinga er 2-4 μ mól/l og þar af leiðandi er hömlun á CYP2D6 og/eða CYP3A4/5 miðluðum umbrotum möguleg við samhliða notkun annarra lyfja. Imatinib truflaði ekki umbreytingu 5-fluorouracils, en hamlaði umbrotum paclitaxels vegna samkeppnishömlunar við CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Þetta K_i gildi er mun hærra en plasmabéttni imatinibs sem búist er við hjá sjúklingum og þar af leiðandi er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við samhliða notkun annaðhvort 5-fluorouracils eða paclitaxels og imatinibs.

Brotthvarf

Á grundvelli endurheimtra efnasambanda eftir inntöku 14 C-merkts skammts af imatinibi til inntöku, skiluðu um 81% af skammtinum sér innan 7 daga í hægðum (68% af skammti) og þvagi (13% af skammti). Óbreytt imatinib var 25% af skammti (5% í þvagi, 20% í hægðum), afgangurinn er umbrotsefni.

Lyfjahvörf í plasma

Eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $t_{1/2}$ um 18 klst. sem bendir til að skömmtun einu sinni á sólarhring sé hæfileg. Aukningin á meðalgildi AUC með stækkandi skammti var línuleg og í réttu hlutfalli við skammt á bilinu 25-1.000 mg af imatinibi eftir inntöku. Engin breyting varð á lyfjahvörfum imatinibs við endurtekna skammta og uppsöfnun var 1,5-2,5 föld við jafnvægi þegar gefinn var einn skammtur á sólarhring.

Lyfjahvörf hjá GIST sjúklingum

Útsetning við jafnvægi hjá sjúklingum með GIST var 1,5 sinnum meiri en fram kom hjá CML sjúklingum við sama skammt (400 mg á sólarhring). Á grundvelli bráðabirgða þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá GIST sjúklingum reyndust þrjár breytur (albumin, WBC og bilirubin) hafa tölfræðilega marktæk tengsl við lyfjahvörf imatinibs. Minnkuð gildi albumins höfðu í för með sér minnkaða úthreinsun (CL/f) sem og hærri gildi WBC leiddu til þess að CL/f minnkaði. Hins vegar eru þessi tengsl ekki nægilega mikil til að breyta þurfi skömmtum. Hjá þessum sjúklingahópi gætu meinvörp í lifur hugsanlega leitt til skertrar lifrarstarfsemi og minnkaðra umbrota.

Lyfjahvörf sjúklingahópa

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá CML sjúklingum hafði aldur lítils háttar áhrif á dreifingarrúmmál (12% aukning hjá sjúklingum > 65 ára). Ekki er litið svo á að breyting þessi sé klínískt marktæk. Áhrif líkamsþyngdar á úthreinsun imatinibs eru með þeim hætti að fyrir sjúkling sem er 50 kg að þyngd er búist við að úthreinsun sé að meðaltali 8,5 l/klst., en sé sjúklingur 100 kg eykst úthreinsunin í 11,8 l/klst. Ekki er talið að þessar breytingar séu það miklar að þær kalli á breytingar skammta á grundvelli líkamsþyngdar. Kynferði hefur engin áhrif á lyfjahvörf imatinibs.

Lyfjahvörf hjá börnum

Eins og hjá fullorðnum sjúklingum frásogaðist imatinib hratt eftir inntöku hjá börnum í bæði I. stigs og II. stigs rannsóknum. Skammtar hjá börnum sem nema 260 og 340 mg/m²/sólarhring náðu svipaðri útsetningu hlutfallslega og 400 mg og 600 mg skammtar handa fullorðnum sjúklingum. Samanburður AUC₍₀₋₂₄₎ á degi 8 og degi 1 við 340 mg/m²/sólarhring skammta leiddi í ljós 1,7 falda uppsöfnun lyfsins eftir endurtekna skammta einu sinni á dag.

Samkvæmt samantekinni greiningu á lyfjahvörfum hjá börnum með blóðsjúkdóma (CML, Ph+ ALL eða aðra blóðsjúkdóma sem meðhöndlaðir eru með imatinibi), eykst úthreinsun imatinibs með auknu líkamsþyngd. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum líkamsþyngdar, höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull (BMI) ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir imatinibi. Greiningin staðfesti að útsetning fyrir imatinibi hjá börnum sem fá 260 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 400 mg einu sinni á sólarhring) eða 340 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 600 mg einu sinni á sólarhring) var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400 mg eða 600 mg af imatinibi einu sinni á sólarhring.

Skert líffærastarfsemi

Imatinib og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í magni sem máli skiptir. Svo virðist sem útsetning fyrir imatinibi í plasma sé meiri hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Aukningin er um það bil 1,5 til 2-föld, sem jafngildir 1,5-faldri hækkun AGP í plasma, en imatinib er mikið bundið AGP. Úthreinsun óbundins imatinibs er líklega svipuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi, því útskilnaður um nýru er einungis óverulegur þáttur í brotthvarfi imatinibs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Enda þótt niðurstöður úr greiningu á lyfjahvörfum sýndu umtalsverðan mun frá einum einstaklingi til annars, jókst meðaltalsútsetning fyrir imatinibi ekki við ýmis stig skertrar lifrarstarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt öryggi imatinibs var metið hjá rottum, hundum, öpum og kaninum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sýndu litlar til í meðallagi miklar breytingar á blóðmynd hjá rottum, hundum og öpum, sem og breytingar á beinmerg hjá rottum og hundum.

Marklíffærið hjá rottum og hundum var lifrin. Væg til í meðallagi mikil aukning transaminasa og smávægileg lækkun á kólesteróli, þríglýseríðum, heildar próteinum og albumini sáust hjá báðum tegundunum. Engar vefjameinafræðilegar breytingar sáust í rottulifur. Alvarlegar eiturverkanir á lifur komu fram hjá hundum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða hækkanir á lifrarentímum, drep í lifrarfrumum, drep í gallrás og vefjaauka í gallrás.

Eiturverkanir á nýru sáust hjá öpum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða staðbundna steinefnaútfellingu og útvíkkun á nýrnarpíplum og drep í píplum. Hækkað blóðnitur (BUN) og hækkað kreatínin sást í nokkrum dýranna. Í 13 vikna rannsókn á rottum kom fram ofvöxtur á breytiþekju (transitional epithelium) nýrnavartanna og ofvöxtur í þvagblöðru við skammta ≥ 6 mg/kg án breytinga á sermis- eða þvaggildum. Við langvarandi meðferð með imatinibi sást aukning á tíðni tækifærissýkinga.

Í 39 vikna rannsókn á öpum var ekkert NOAEL (no observed adverse effect level/mörk þess að engar aukaverkanir finnast) staðfest við lægstu skammtana 15 mg/kg, u.þ.b. einn þriðji af 800 mg hámarksskammti handa mönnum, byggt á líkamsyfirborði. Meðferðin leiddi til versunar á almennt bældum malaríusýkingum hjá þessum dýrum.

Talið var að imatinib hefði ekki eiturverkanir á erfðafni þegar það var prófað í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf), í *in vitro* spendýrafrumuprófi (eítílfrumuæxli músa) og *in vivo* smákjarnaprófi í rottum. Staðfest var í *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir imatinib að það hefur eiturverkanir á erfðafni (eggjastokkar kínahamstra) hvað varðar litningaskemmdir við örvuð umbrot (metabolic activation). Tvö milliefni í framleiðsluferlinu, sem eru einnig til staðar í fullbúnu lyfinu, eru jákvæð í stökkbreytingaprófi Ames. Annað af þessum milliefnum er einnig jákvætt í eítílfrumuæxlaprófi músa.

Í frjósemirannsókn hjá karlkyns rottum sem fengu lyfið í 70 daga fyrir mökun minnkaði þyngd eistna og eistalyppna og hlutfall hreyfanlegra sáðfrumna þegar gefinn var skammturinn 60 mg/kg, sem er u.þ.b. jafngilt stærsta ráðlögðum 800 mg/sólarhring skammti, byggt á líkamsyfirborði. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg. Lítil til í meðallagi mikil minnkun á sæðismyndun sást einnig hjá hundum við inntöku skammta ≥ 30 mg/kg. Þegar kvenkyns rottur fengu lyfið í 14 daga fyrir mökun og fram að 6. degi meðgöngu sáust engin áhrif á mökun eða fjölda dýra með fangi. Hjá kvenkyns rottum komu fram marktækt fleiri fósturlát eftir hreiðrun og fækkun lifandi fóstura við 60 mg/kg skammta. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum þar sem lyfið var gefið til inntöku kom fram rauð útferð frá legi hjá hópnum sem fékk 45 mg/kg/sólarhring á annaðhvort 14. eða 15. degi meðgöngu. Við sama skammt jókst fjöldi unga sem fæddust dauðir, sem og þeirra sem drepast frá 0. til 4. dags eftir fæðingu. Hjá F₁ afkvæmunum, við sama skammt, minnkaði meðaltal líkamsþyngdar frá fæðingu til aflífunar og fjöldi gota sem ná viðmiðum fyrir aðskilnað forhúðar frá slímhúðinni (preputial separation) var lítillega minnkaður. Ekki komu fram áhrif á frjósemi F₁ en fósturvisnun (resorption) jókst og lífvænlegum fósturum fækkaði við 45 mg/kg/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) fyrir bæði móðurdýrin og F₁ kynslóðina var 15 mg/kg/sólarhring (fjórðungur af 800 mg hámarksskammti fyrir menn).

Imatinib olli fósturskemmdum þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar hjá rottum við skammta ≥ 100 mg/kg sem er u.þ.b. jafnt stærsta ráðlögðum 800 mg/sólarhring skammti, á grundvelli líkamsyfirborðs. Fósturskemmdirnar eru útheili (exencephaly) eða heilahauull, vöntun/minnkun á ennisbeini og vöntun á hvirfilbeini. Þessi áhrif sáust ekki við skammta ≤ 30 mg/kg.

Engin ný marklíffæri komu fram í rannsókninni á eiturverkunum á þroska hjá ungum rottum (dagur 10 til 70 eftir got) með tilliti til þekktra marklíffæra hjá fullorðnum rottum. Í rannsókninni á eiturverkunum hjá ungvíði komu fram áhrif á vöxt, seinkun á opnun legganga og seinkun kynþroska (preputial separation) við 0,3 til 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m². Að auki kom fram aukin dánartíðni hjá ungum dýrum (í kringum þann tíma sem þau hættu á spena) við um það bil 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m².

Í 2 ára rotturannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum leiddi gjöf imatinibs í skömmtunum 15, 30 og 60 mg/kg/dag til tölfræðilega marktækt styttri ævilengdar hjá karldýrum við 60 mg/kg/dag og hjá kvendýrum við \geq 30 mg/kg/dag. Vefjameinafræðileg skoðun á dauðum dýrum leiddi í ljós að hjartavöðvakvilli (hjá báðum kynjum), langvarandi versnandi nýrnakvilli (kvendýr) og totuæxli í forhúð voru helstu orsakir dauða eða grundvöllur aflífunar. Marklíffæri hvað æxlisbreytingar varðar voru nýru, þvagblaðra, þvagrás, forhúðar- og snípkirtill (preputial and clitoral gland), mjógirni, kalkkirtlar, nýrnahettur og kirtlafrír hluti maga.

Totuæxli/krabbamein í forhúðar-/snípkirtli sáust við skammta sem voru 30 mg/kg/dag eða stærri, sem jafngildir um það bil 0,5 faldri eða 0,3 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, og 0,4 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 15 mg/kg/dag. Kirtilæxli/krabbamein í nýrum, totuæxli í þvagblöðru og þvagrás, kirtilkrabbamein í mjógirni, kirtilæxli í kalkkirtlum, góðkynja og illkynja mergæxli í nýrnahettum og totuæxli/krabbamein í kirtlafríum hluta maga, sáust við 60 mg/kg/dag, sem jafngildir um það bil 1,7 til 1 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð og 1,2 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 30 mg/kg/dag.

Ekki hefur enn verið leitt í ljós hver sé orsök þessara niðurstaðna úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá rottum og ekki hefur heldur verið leitt í ljós hvort þær skipta máli fyrir menn.

Vefjabreytingar, aðrar en æxli, sem ekki höfðu sést í fyrri forklínískum rannsóknum, voru í hjarta og æðakerfi, brisi, innkirtlalíffærum og tönnum. Meðal mikilvægustu breytinganna eru ofstækkun hjarta og hjartavíkkun sem leiðir til einkenna hjartabilunar hjá sumum dýrum.

Virka efnið imatinib hefur í för með sér áhættu fyrir lífríki lífvera í setlögum (sediment organisms).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis: Örkristallaður sellulósi
Crospovidon
Magnesíumsterat
Kísilkvoða, vatnsfrí

Skel hylkisins: Gelatína
Járnoxíð, rautt (E172)
Járnoxíð, gult (E172)
Títantvíoxíð (E171)

Merkiblek: Járnoxíð, rautt (E172)
Shellac

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/álþynnupakkning.

Pakkningar með 24, 48, 96, 120 og 180 hylkjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/01/198/002-006

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. nóvember 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. nóvember 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur
Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur imatinib 100 mg (sem mesilat).

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur imatinib 400 mg (sem mesilat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

Dökkgul til brúnleit-appelsínugul, kringlótt, filmuhúðuð tafla, með „NVR“ á annarri hliðinni og „SA“ og deiliskoru á hinni hliðinni.

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

Mjög dökkgul til brúnleit-appelsínugul, sporöskjulaga, filmuhúðuð tafla með sniðbrún og kúpt á báðum hliðum, með „glivec“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Glivec er ætlað til meðferðar hjá

- fullorðnum og börnum með nýlega greint Fíladelffulitnings (bcr-abl) jákvætt (Ph+) langvarandi kyrningahvítblæði (chronic myeloid leukaemia [CML]), þar sem beinmergsskipti eru ekki talin eiga við sem fyrsta meðferð.
- fullorðnum og börnum með Ph+ CML í stöðugum (chronic) fasa eftir að meðferð með interferon-alfa hefur ekki borið árangur, eða í hröðunarfasa (accelerated phase) eða bráðafasa (blast crisis).
- fullorðnum og börnum með nýlega greint Fíladelffulitnings jákvætt brátt eitilfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia) (Ph+ ALL) í tengslum við krabbameinslyfjameðferð.
- fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt Ph+ ALL, sem einlyfjameðferð.
- fullorðnum sjúklingum með mergrangvaxtarsjúkdóma/mergfrumnafjölgunarsjúkdóma (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]) í tengslum við PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) endurröðun erfðavísa.
- fullorðnum sjúklingum með langt gengið rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (chronic eosinophilic leukaemia [CEL]) með FIP1L1-PDGFR α endurröðun.

Áhrif Glivec á niðurstöðu beinmergsskipta hafa ekki verið staðfest.

Glivec er ætlað til

- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með Kit (CD 117) jákvæð, óskurðtæk og/eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (gastrointestinal stromal tumours [GIST]).
- viðbótarmedferðar (adjuvant treatment) hjá fullorðnum sjúklingum, sem eru í verulegri hættu á endurkomu æxlis, eftir brotnám (resection) Kit (CD 117)-jákvæðs GIST. Sjúklingar sem eru í lítilli eða mjög lítilli hættu á endurkomu æxlis ættu ekki að fá viðbótarmedferð.
- meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt gnúpahúðbandvefssarkmein (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]) og fullorðnum sjúklingum með endurkomið DFSP og/eða DFSP með meinvörpum, ef skurðaðgerð á ekki við.

Hjá fullorðnum sjúklingum og börnum er verkun Glivec byggð á heildar blóðgildasvörun (overall hematological response) og litningasvörun (cytogenetic response) og lifun án versnunar þegar um er að ræða CML, blóðgildasvörun og litningasvörun þegar um er að ræða Ph+ ALL, MDS/MPD, blóðgildasvörun þegar um er að ræða HES/CEL og á hlutlægri svörun hjá fullorðnum sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum og DFSP og lifun án endurkomu þegar um er að ræða viðbótarmedferð við GIST. Reynsla af notkun Glivec handa sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa er mjög takmörkuð (sjá kafla 5.1). Engar samanburðarrannsóknir hafa verið gerðar sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengda lifun fyrir þessa sjúkdóma, nema hvað varðar nýgreint CML í stöðugum fasa.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í meðferð sjúklinga með illkynja blóðsjúkdóma eða illkynja sarkmein, eftir því sem við á, á að hefja meðferðina.

Fyrir aðra skammta en 400 mg eða 800 mg (sjá skammtaráðleggingar hér á eftir) er fánleg 100 mg tafla með deiliskoru.

Fyrir skammta sem eru 400 mg eða stærri (sjá skammtaráðleggingar hér á eftir) er fánleg 400 mg tafla (sem ekki er hægt að skipta).

Taka á þann skammt sem við á inn með máltíð og stóru glasi af vatni til að draga úr hættu á ertingu í meltingarvegi. 400 mg og 600 mg skammta skal gefa einu sinni á sólarhring en ef sólarhringsskammturinn er 800 mg skal gefa hann sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, að morgni og að kvöldi.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta gleypst filmuhúðuðu töflurnar, má leysa töflurnar upp í venjulegu vatni eða eplasafa. Setja skal þann fjölda af töflum sem þarf í viðeigandi magn af vökva (um 50 ml fyrir 100 mg töflu og 200 ml fyrir 400 mg töflu) og hræra í með skeið. Drekkja á dreifuna strax eftir að taflan/töflurnar hafa losnað að fullu í sundur.

Skammtar við CML hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með CML í stöðugum fasa. Skilgreining á CML í stöðugum fasa er þegar öll eftirfarandi skilmerki eru fyrirleggjandi: Kímfrumur (blasts) < 15% í blóði og beinmerg, blákyrningar (basophils) í blóði < 20%, blóðflögur > 100 x 10⁹/l.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í hröðunarfasa. Skilgreining á hröðunarfasa er þegar eitthvað af eftirfarandi er til staðar: Kímfrumur (blasts) ≥ 15% en < 30% í blóði eða beinmerg, kímfrumur (blasts) ásamt formerglingum (promyelocytes) ≥ 30% í blóði eða beinmerg (að því gefnu að kímfrumur (blasts) < 30%), blákyrningar (basophils) í blóði ≥ 20%, blóðflögur < 100 x 10⁹/l ótengt meðferð.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 600 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga í bráðafasa (blast crisis). Skilgreining á bráðafasa er kímfrumur (blasts) ≥ 30% í blóði eða beinmerg eða sjúkdómur utan beinmergs, annar en lifrar- og miltisstækkun.

Meðferðarlengd: Í klínískum rannsóknum var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna. Ekki hefur verið rannsakað hvaða áhrif það hefur að stöðva meðferð eftir að fullri litningasvörun er náð.

Íhuga má aukningu skammta úr 400 mg í 600 mg eða 800 mg hjá sjúklingum með sjúkdóminn í stöðugum fasa, eða úr 600 mg í mest 800 mg (gefið sem 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring) hjá sjúklingum í hröðunarfasa eða í bráðafasa, ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkyrningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við CML hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með CML í stöðugum fasa og í langt gengnum fasa (ekki má nota stærri skammt en 800 mg á sólarhring). Gefa má lyfið í einum skammti á dag eða skipta sólarhringsskammtinum í tvennt, einn skammt að morgni og einn skammt að kvöldi. Skammtaráðleggingarnar eru þessa stundina byggðar á fáum börnum (sjá kafla 5.1 og 5.2). Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum undir 2 ára aldri.

Íhuga má aukningu skammta úr $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglega í $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ daglega (þó má ekki fara yfir heildarskammtinn 800 mg) hjá börnum ef ekki koma fram alvarlegar aukaverkanir og ekki alvarleg daufkynningafæð (neutropenia) eða blóðflagnafæð sem ekki tengjast hvítblæðinu, við eftirfarandi aðstæður: Versnun sjúkdóms (hvenær sem er); viðunandi blóðsvörun næst ekki þótt meðferð hafi staðið í a.m.k. 3 mánuði; litningasvörun hefur ekki náðst eftir 12 mánaða meðferð; eða tap á blóðsvörun og/eða litningasvörun sem áður hafði áunnist. Fylgjast skal vandlega með sjúklingum eftir að skammtar hafa verið auknir vegna þess að hugsanlegt er að tíðni aukaverkana sé meiri við stærri skammta.

Skammtar við Ph+ ALL hjá fullorðnum sjúklingum

Ráðlagður skammtur af Glivec er $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ fyrir fullorðna sjúklinga með Ph+ ALL. Blóðsjúkdómafræðingar með sérþekkingu á meðferð við þessum sjúkdómi eiga að hafa yfirumsjón með öllum köflum meðferðarinnar.

Meðferðaráætlun: Á grundvelli fyrirliggjandi upplýsinga hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Glivec í skammtinum $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ samhliða innleiðslukafla meðferðar sem byggist á krabbameinslyfjum (induction phase), upprætingarkafla krabbameinslyfjameðferðar (consolidation chemotherapy) og viðhaldskafla krabbameinslyfjameðferðar (sjá kafla 5.1), hjá fullorðnum sjúklingum með nýlega greint Ph+ ALL. Lengd meðferðar með Glivec getur verið breytileg eftir meðferðaráætluninni sem valin er, en almennt gildir að lengri notkun Glivec hefur skilað betri árangri.

Um fullorðna sjúklinga með endurkomið eða þrálátt Ph+ ALL gildir að meðferð með Glivec einu sér, í skammtinum $600 \text{ mg}/\text{sólarhring}$, er örugg og virk og nota má lyfið þar til sjúkdómurinn tekur að versna.

Skammtar við Ph+ ALL hjá börnum

Skammtar handa börnum eiga að grundvallast á líkamsyfirborði (mg/m^2). Mælt er með skammtinum $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ á sólarhring handa börnum með Ph+ ALL (ekki má nota stærri skammt en 600 mg á sólarhring).

Skammtar við MDS/MPD

Ráðlagður skammtur af Glivec er $400 \text{ mg}/\text{sólarhring}$ fyrir fullorðna sjúklinga með MDS/MPD.

Meðferðarlengd: Í einu klínísku rannsókninni sem gerð hefur verið hingað til var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna (sjá kafla 5.1). Þegar greining upplýsinga fór fram var miðgildi meðferðarlengdar 47 mánuðir (24 dagar - 60 mánuðir).

Skammtar við HES/CEL

Ráðlagður skammtur af Glivec er 100 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með HES/CEL.

Íhuga má að stækka skammtinn úr 100 mg í 400 mg hafi ekki komið fram aukaverkanir, ef mat á sjúklingunum leiðir í ljós ófullnægjandi svörun við meðferðinni.

Halda skal meðferð áfram svo lengi sem sjúklingur hefur ávinning af henni.

Skammtar við GIST

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring handa fullorðnum sjúklingum með óskurðtæk og/eða illkynja GIST með meinvörpum.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aukningu skammta úr 400 mg í 600 mg eða 800 mg hjá sjúklingum þar sem sjúkdómurinn hefur farið versnandi við minni skammta (sjá kafla 5.1).

Meðferðarlengd: Í klínískum rannsóknum hjá GIST sjúklingum var meðferð með Glivec haldið áfram þar til sjúkdómurinn tók að versna. Þegar greining á upplýsingum fór fram var miðgildi meðferðarlengdar 7 mánuðir (7 dagar til 13 mánuðir). Áhrif þess að stöðva meðferð eftir að svörun hefur fengist hafa ekki verið rannsökuð.

Ráðlagður skammtur af Glivec er 400 mg/sólarhring í viðbótarmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum eftir brottnám GIST. Æskilegasta meðferðarlengd hefur ekki enn verið ákvörðuð. Lengd meðferðar í klínísku rannsókninni sem styður þessa ábendingu var 36 mánuðir (sjá kafla 5.1).

Skammtar við DFSP

Ráðlagður skammtur af Glivec er 800 mg/sólarhring fyrir fullorðna sjúklinga með DFSP.

Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkanir sem ekki tengjast blóðmynd

Ef fram kemur alvarleg aukaverkun við notkun Glivec sem ekki tengist blóði, verður að bíða með meðferð þar til búið er að yfirvinna aukaverkunina. Þá má hefja meðferð að nýju, eins og þurfa þykir, eftir því hversu alvarleg aukaverkunin var í upphafi.

Ef bilirubin hækkar > 3 x eðlileg efri mörk (IULN) eða ef lifrartransaminasar hækka > 5 x IULN á að bíða með Glivec þar til gildi bilirubins eru orðin $< 1,5$ x IULN og gildi transaminasa eru orðin $< 2,5$ x IULN. Þá má halda meðferð með Glivec áfram með minni sólarhringsskömmum. Hjá fullorðnum ætti að minnka skammtana úr 400 mg í 300 mg eða úr 600 mg í 400 mg, eða úr 800 mg í 600 mg og hjá börnum úr 340 í 260 mg/m²/sólarhring.

Aukaverkanir sem tengjast blóðmynd

Mælt er með minnkun skammta eða meðferðarrofi vegna alvarlegrar daufkyrningafæðar og blóðflagnafæðar, sbr. eftirfarandi töflu.

Skammtabreytingar við daufkyrningafæð og blóðflagnafæð:

HES/CEL (upphafsskammtur 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	1. Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram).
Stöðugur fasi CML, MDS/MPD og GIST (upphafsskammtur 400 mg) HES/CEL (við 400 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	1. Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 300 mg.
Stöðugur fasi CML hjá börnum (við skammtinn 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	1. Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Hefjið meðferð að nýju með fyrri skammti af Glivec (þ.e. þeim skammti sem notaður var áður en alvarleg aukaverkun kom fram). 3. Verði ANC aftur < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 260 mg ² .
Hröðunarfasi CML og bráðafasi og Ph+ ALL (upphafsskammtur 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt Glivec í 400 mg. 3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 300 mg. 4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun Glivec þar til ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 20 x 10 ⁹ /l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 300 mg.
Hröðunarfasi CML og bráðafasi, hjá börnum, (upphafsskammtur 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 10 x 10 ⁹ /l	1. Kannið hvort frumufæð tengist hvítblæði (mergsog eða vefjasýni). 2. Ef frumufæð tengist ekki hvítblæði, skal minnka skammt Glivec í 260 mg/m ² . 3. Ef frumufæð varir í 2 vikur, skal minnka skammtinn enn frekar, í 200 mg/m ² . 4. Ef frumufæð varir í 4 vikur og tengist enn ekki hvítblæði, skal hætta notkun Glivec þar til ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 20 x 10 ⁹ /l. Síðan skal hefja meðferð aftur með 200 mg/m ² .
DFSP (við 800 mg skammt)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l	1. Hættið notkun Glivec þar til ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l og blóðflögur ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Hefjið meðferð að nýju með 600 mg skammti af Glivec. 3. Verði ANC aftur < 1,0 x 10 ⁹ /l og/eða blóðflögur < 50 x 10 ⁹ /l skal endurtaka lið 1 og halda áfram með minni skammti af Glivec, þ.e. 400 mg.
ANC = heildar daufkyrningafjöldi. ^a kemur fyrir eftir að minnsta kosti 1 mánaðar meðferð.		

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Engin reynsla er af notkun lyfsins handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML og yngri en 1 árs sem eru með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1). Mjög takmörkuð reynsla er af notkun lyfsins hjá börnum með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun imatinibs hjá börnum yngri en 18 ára sem eru með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL, í klínískum rannsóknum. Fyrirliggjandi birtar upplýsingar eru teknar saman í kafla 5.1 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Skert lifrarstarfsemi

Imatinib umbrotnar einkum í lifur. Nota á minnsta ráðlagðan skammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi. Gefa má minni skammt ef sjúklingurinn þolir ekki skammtinn (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Flokkun skertrar lifrarstarfsemi:

Skerðing lifrarstarfsemi	Lifrarpróf
Væg	Heildarbilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (getur verið eðlilegt eða < ULN ef heildarbilirubin er > ULN)
Í meðallagi	Heildarbilirubin: > 1,5-3,0 ULN AST: öll gildi
Alvarleg	Heildarbilirubin: > 3-10 ULN AST: öll gildi

ULN = efri eðlileg mörk (upper limit of normal) fyrir viðkomandi stofnun

AST = aspartataminotransferasi

Skert nýrnastarfsemi

Nota skal minnsta ráðlagðan upphafsskammt, þ.e. 400 mg á sólarhring, handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða í skilunarmeðferð. Hins vegar er mælt með að varúðar sé gætt hjá þessum sjúklingum. Ef skammturinn þolist ekki má minnka hann. Ef skammturinn þolist má stækka hann ef ekki fæst næg verkun (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aldraðir

Lyfjahlvörð imatinibs hafa ekki verið rannsökuð sérstaklega hjá öldruðum. Enginn marktækur aldurstengdur munur á lyfjahlvörðum hefur komið fram hjá fullorðnum sjúklingum í klínískum rannsóknum þar sem yfir 20% sjúklinga voru 65 ára eða eldri. Engar sértækar ráðleggingar um skammta eru nauðsynlegar fyrir aldraða.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Þegar Glivec er notað samhliða öðrum lyfjum geta komið fram lyfjamilliverkanir. Gæta skal varúðar þegar Glivec er notað samhliða próteasahemlum, azól sveppalyfjum, ákveðnum makrólíðum (sjá kafla 4.5), CYP3A4 hvarfefnum með þröngt meðferðarbil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, quinidin) eða warfarin og öðrum coumarin afleiðum (sjá kafla 4.5).

Samhliða notkun imatinibs og lyfja sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni. St. John's wort]) getur dregið marktækt úr útsetningu fyrir Glivec, sem hugsanlega eykur hættu á meðferðarbresti. Því ætti að forðast samhliða notkun öflugra CYP3A4 virkja og imatinibs (sjá kafla 4.5).

Skjaldvakabrestur

Greint hefur verið frá klínískum tilvikum um skjaldvakabrest hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrotnám og eru í uppbótarmeðferð með levotyroxíni samhliða meðferð með Glivec (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal náið með þéttni skjaldvakahormóns (TSH) hjá þessum sjúklingum.

Eiturverkanir á lifur

Glivec umbrotnar fyrst og fremst í lifur og einungis 13% skiljast út um nýrun. Fylgjast skal vandlega með blóðhag og lifrarentímum (sjá kafla 4.2, 4.8 og 5.2) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (vægt, í meðallagi eða alvarlega skerta). Hafa ber í huga að GIST sjúklingar geta verið með meinvörp í lifur sem leitt gætu til skertrar lifrarstarfsemi.

Komið hafa fram tilvik lifrarskemmda, þar með talið lifrabilunar og lifrardreps í tengslum við notkun imatinibs. Þegar imatinib er notað ásamt háskammta krabbameinslyfjameðferð, hefur komið fram aukning á alvarlegum viðbrögðum í lifur. Hafa skal náið eftirlit með lifrarstarfsemi þegar imatinib er notað ásamt krabbameinslyfjum sem þekkt er að tengjast vanstarfsemi lifrar (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Vökvasöfnun

Greint hefur verið frá alvarlegri vökvasöfnun (fleidruvökvi, bjúgur, lungnabjúgur, kviðarholsvökvi, yfirborðslægur bjúgur) hjá um 2,5% sjúklinga með nýgreint CML sem nota Glivec. Því er eindregið mælt með að sjúklingar séu vigtaðir reglulega. Óvænta, hraða þyngdaraukningu á að rannsaka vandlega og ef þess gerist þörf skal veita viðeigandi stuðningsmeðferð og önnur meðferðarráði. Í klínískum rannsóknum kom fram aukin tíðni þessara atvika hjá öldruðum og hjá þeim sem höfðu sögu um hjartasjúkdóma. Því skal gæta varúðar hjá sjúklingum með skerta hjartastarfsemi.

Sjúklingar með hjartasjúkdóm

Fylgjast skal náið með sjúklingum með hjartasjúkdóm, áhættuþætti hjartabilunar eða sögu um nýrnabilun og leggja skal mat á sérhvern sjúkling sem fær einkenni sem tengst gætu hjartabilun eða nýrnabilun og veita viðeigandi meðferð.

Hjá sjúklingum með rauðkyrningagersheilkenni (hypereosinophilic syndrome [HES]) með dulda íferð HES frumna í hjartavöðva, hafa einstök tilvik um hjartalost/vanstarfsemi vinstri slegils verið tengd við losun úr kornum (degranulation) í HES frumum við upphaf imatinib meðferðar. Greint var frá því að þetta ástand gengi til baka þegar gefnir voru sterar til almennrar (systemic) verkunar, veitt var meðferð til að tryggja blóðrás og notkun imatinibs hætt tímabundið. Vegna þess að greint hefur verið frá sjaldgæfum tilvikum um aukaverkanir á hjarta, í tengslum við imatinib, skal leggja ítarlegt mat á hlutfall áhættu og ávinnings hvað varðar sjúklinga með HES/CEL, áður en meðferð með imatinibi hefst.

Vera má að mergrangvaxtarsjúkdómar/mergfrumnafjölgunarsjúkdómar (MDS/MPD) með PDGFR endurröðun erfðavísa tengist miklum fjölda rauðkyrninga. Því skal íhuga að fá mat hjartasérfræðings, hjartaómun og mælingu á troponíni í sermi hjá sjúklingum með HES/CEL og hjá sjúklingum með MDS/MPD sem tengjast miklum fjölda rauðkyrninga, áður en meðferð með imatinibi hefst. Ef önnur hvor rannsóknin leiðir eitthvað óeðlilegt í ljós skal íhuga eftirfylgni í samráði við hjartasérfræðing og fyrirbyggjandi meðferð með sterum til almennrar verkunar (1-2 mg/kg) í eina til tvær vikur samhliða imatinibi, í upphafi meðferðar.

Maga- og þarmablæðingar

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá bæði maga- og þarma- og innanæxlisblæðingum (sjá kafla 4.8). Á grundvelli fyrirbyggjandi upplýsinga hafa ekki greinst neinir þættir (t.d. æxlisstærð, staðsetning æxlis, storkuraskanir) sem auka hættu GIST sjúklinga fyrir annarri hvorri blæðingunni. Vegna þess að fjölgun æða (increased vascularity) og blæðingartilhneiging er hluti af eðli og klínískum framgangi GIST, skal beita hefðbundnum aðferðum sem við eiga um eftirlit og meðferð blæðinga hjá öllum sjúklingum.

Að auki hefur verið greint frá GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia]), sem er mjög sjaldgæf orsök maga- og þarmablæðinga, eftir markaðssetningu lyfsins hjá sjúklingum með CML, ALL og aðra sjúkdóma (sjá kafla 4.8). Þegar þörf er á má íhuga að stöðva meðferð með Glivec.

Æxlislýsuheilkenni

Mælt er með að bætt sé úr klínískt marktækum vökvaskorti og að há þvagsýra sé meðhöndluð áður en meðferð er hafin með Glivec vegna hugsanlegrar myndunar æxlislýsuheilkennis (tumour lysis syndrome) (sjá kafla 4.8).

Endurvirkjun á lifrabólgu B

Endurvirkjun lifrabólgu B veirusýkingar (HBV) hefur komið fyrir hjá sjúklingum sem bera í sér veiruna þegar þeim hafa verið gefnir BCR-ABL týrosínkínasahemlar. Sum tilvik enduðu með bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarígræðslu eða dauða.

Prófa á fyrir lifrabólgu B veirusýkingu áður en meðferð með Glivec er hafin. Leita skal álitis sérfræðings í lifrarsjúkdómum og meðferð lifrabólgu B áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum sem greinast sermisjákvæðir við lifrabólgu B (að meðtöldum þeim sem eru með virkan sjúkdóm) og hjá þeim sem greinast með lifrabólgu B veirusýkingu meðan á meðferð stendur. Hjá sjúklingum sem bera lifrabólgu B veiru og þurfa á meðferð með Glivec að halda skal fylgjast náið með einkennum virkrar lifrabólgu B sýkingar yfir allt meðferðartímabilið og í nokkra mánuði eftir að meðferð lýkur (sjá kafla 4.8).

Ljóseitrun

Forðast eða lágmarka skal útsetningu fyrir beinu sólarljósi vegna hættu á ljóseitrun í tengslum við meðferð með imatinibi. Leiðbeina skal sjúklingum um notkun aðferða eins og að klæðast fatnaði til varnar sólarljósi og notkun sólarvarnar með háum sólarvarnarstuðli (SPF).

Segaöræðakvilli

BCR-ABL týrosínkínasahemlar (TKI) hafa verið tengdir segaöræðakvilla (thrombotic microangiopathy), meðtaldar eru tilkynningar um einstaklingsbundin tilvik vegna Glivec (sjá kafla 4.8). Ef niðurstöður úr rannsóknarstofuþrófum og klínísku mati benda til segaöræðakvilla hjá sjúklingi sem fær Glivec skal meðferð stöðvuð og gert ítarlegt mat á því hvort um sé að ræða segaöræðakvilla, þar með talið ákvörðun á virkni ADAMTS13 og mótefni gegn ADAMTS13. Ef gildi mótefnis gegn ADAMTS13 er hækkað í tengslum við litla virkni ADAMTS13 skal ekki hefja meðferð með Glivec að nýju.

Rannsóknastofupróf

Gera þarf heildar blóðkornatalningu reglulega meðan á meðferð með Glivec stendur. Meðferð CML sjúklinga með Glivec hefur verið tengd dauðfyrningafæð og blóðflagnafæð. Hins vegar er líklegt að þessi frumufæð tengist stigi sjúkdómsins sem verið er að meðhöndla, og hún var algengari hjá sjúklingum með hröðunarfasa CML eða bráðafasa samanborið við sjúklinga með CML í stöðugum fasa. Rjúfa má meðferð með Glivec eða minnka skammt, eins og fram kemur í kafla 4.2.

Fylgjast skal reglulega með lifrarstarfsemi (transaminasar, bilirubin, alkaliskur fosfatasi) hjá sjúklingum sem nota Glivec.

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi virðist útsetning fyrir imatinibi í plasma vera meiri en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, líklega vegna aukinnar plasmabéttni alfa-sýruglýkópróteins (AGP), en það prótein bindur imatinib hjá þessum sjúklingum. Nota á minnsta upphafsskammt handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Minnka má skammtinn ef hann þolist ekki (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Langtímameðferð með imatinibi getur tengst klínískt mikilvægri skerðingu á nýrnastarfsemi. Því skal leggja mat á nýrnastarfsemi áður en meðferð með imatinibi er hafin og hafa náðið eftirlit með henni meðan á meðferð stendur og beina sérstakri athygli að þeim sjúklingum sem eru með áhættuþætti fyrir truflun á starfsemi nýrna. Ef truflun á starfsemi nýrna kemur fram skal veita viðeigandi meðferð í samræmi við hefðbundnar leiðbeiningar um meðferð.

Börn

Greint hefur verið frá vaxtarskerðingu hjá börnum og stálpuðum börnum (preadolecents) á meðferð með imatinibi. Í áhorfsrannsókn hjá börnum með CML var greint frá tölfræðilega marktækri lækkun (en klínískt mikilvægi er óþekkt) staðalfráviksstigs á miðgildi hæðar eftir 12 og 24 mánaða meðferð í tveimur litlum undirhópum óháð kynþroska og kyni. Mælt er með því að haft sé náðið eftirlit með vexti barna á meðferð með imatinibi (sjá kafla 4.8).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Virk efni sem geta **aukið** plasmabéttni imatinibs

Efni sem hamla virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP3A4 (t.d. próteasahemlar eins og t.d. indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, saquinavir, telaprevir, neflínnavir og boceprevir; azól sveppalyf þ.m.t. ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol; ákveðnir makrólíðar eins og t.d. erytromycin, claritromycin og telithromycin) geta dregið úr umbrotum og aukið þéttni imatinibs. Marktæk aukning í útsetningu fyrir imatinibi (meðalgildi C_{max} og AUC fyrir imatinib jukust um 26% og 40%, tilgreint í sömu röð) kom fram hjá heilbrigðum einstaklingum þegar það var gefið samtímis einum skammti af ketoconazoli (CYP3A4 hemill). Gæta skal varúðar þegar Glivec er notað samhliða lyfjum sem hamla CYP3A4 ensímunum.

Virk efni sem geta **minnkað** plasmabéttni imatinibs

Efni sem virkja CYP3A4 (t.d. dexametason, fenytoin, carbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon eða *Hypericum perforatum*, einnig þekkt sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni. St. John's wort]) geta dregið marktækt úr útsetningu fyrir Glivec, sem hugsanlega eykur líkur á meðferðarbresti. Formeðferð með endurteknum skömmtum af rifampicini, 600 mg, fylgt eftir með einum 400 mg skammti af Glivec leiddi til minnkunar C_{max} og $AUC_{(0-\infty)}$ um að minnsta kosti 54% og 74% fyrir samsvarandi gildi án meðferðar með rifampicin. Svipaðar niðurstöður komu fram hjá sjúklingum með illkynja tróðæxli (gliomas) sem fengu meðferð með Glivec á sama tíma og þeir notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf, t.d. carbamazepin, oxcarbazepin og fenytoin. AUC gildi imatinibs í plasma minnkaði um 73% samanborið við sjúklinga sem ekki notuðu ensímhvetjandi flogaveikilyf. Forðast skal samhliða notkun imatinibs með rifampicini eða öðrum öflugum virkjum CYP3A4.

Virk efni sem Glivec getur breytt plasmabéttni fyrir

Imatinib eykur meðaltalsgildi C_{max} og AUC fyrir simvastatin (hvarfefni CYP3A4) 2 falt og 3,5 falt, tilgreint í sömu röð, sem gefur til kynna að imatinib hamli CYP3A4. Því er mælt með að varúðar sé gætt þegar Glivec er notað með CYP3A4 hvarfefnum sem hafa þröngt skammtabil (t.d. ciclosporin, pimozid, tacrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel og quinidin). Glivec getur aukið plasmabéttni annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (t.d. triazolo-benzodiazepin, kalsíumgangalokar af flokki dihydropyridina, ákveðnr HMG-CoA reductasablokkar, þ.e. statín, o.s.frv.).

Vegna þekktrar aukinnar hættu á blæðingum í tengslum við notkun imatinibs (t.d. mikilli blæðingu (haemorrhage)) eiga sjúklingar sem þurfa segavörn að nota heparin með lágri sameindarþyngd eða venjulegt heparin, í staðinn fyrir coumarin afleiður svo sem warfarin.

In vitro hamlar Glivec virkni sýtókróm P450 ísóensímsins CYP2D6 við þéttni svipaða þeirri sem hefur áhrif á virkni CYP3A4. Imatinib, í skammtinum 400 mg tvisvar sinnum á sólarhring, hafði hamlandi áhrif á CYP2D6 miðluð umbrot metoprolols með þeirri afleiðingu að gildi C_{max} og AUC fyrir metoprolol hækkðu um u.þ.b. 23% (90% CI [1,16-1,30]). Ekki virðist nauðsynlegt að breyta skömmtum þegar imatinib er notað samhliða hvarfefnum CYP2D6, en gæta skal varúðar þegar um er að ræða CYP2D6 hvarfefni með þröngt lækningalegt bil, t.d. metoprolol. Íhuga skal klínískt eftirlit með sjúklingum sem eru í meðferð með metoprololi.

In vitro hamlar Glivec O-glucurontengingu paracetamols með K_i gildi sem er 58,5 míkromól/l. Þessi hömlun hefur ekki komið fram *in vivo* eftir notkun Glivec 400 mg og paracetamols 1000 mg. Stærri skammtar af Glivec og paracetamoli hafa ekki verið rannsakaðir.

Því skal gæta varúðar þegar stórir skammtar af Glivec og paracetamoli eru notaðir samhliða.

Hjá sjúklingum sem gengist hafa undir skjaldkirtilsbrottnám og eru í meðferð með levotyroxini má vera að útsetning í plasma fyrir levotyroxini minnki við samhliða meðferð með Glivec (sjá kafla 4.4). Því er mælt með að varúðar sé gætt. Hins vegar er orsök þessarar milliverkunar ekki enn þekkt.

Klínísk reynsla er af samhliða meðferð með Glivec og krabbameinslyfjum hjá sjúklingum með Ph+ ALL (sjá kafla 5.1) en milliverkanir imatinibs og krabbameinslyfja eru ekki vel þekktar. Vera má að aukaverkanir imatinibs, þ.e. eiturverkanir á lifur, mergbæling og aðrar aukaverkanir, aukist og greint hefur verið frá því að samhliða notkun með L-asparaginasu gæti tengst auknum eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.8). Samhliða notkun Glivec með öðrum lyfjum þarfnast því sérstakrar varúðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Ráðleggja verður konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun imatinibs á meðgöngu. Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá fósturlátum án þekktrar ástæðu (spontaneous abortion) og meðfæddum vansköpunum hjá konum á meðferð með Glivec. Dýrarrannsóknir hafa hins vegar sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3) og hugsanleg áhætta fyrir fóstur er ekki þekkt. Ekki má nota Glivec á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef lyfið er notað handa þunguðum konum verður að upplýsa þær um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um hvort imatinib berst í brjóstamjólk. Rannsóknir hjá tveimur konum með barn á brjósti sýndu að bæði imatinib og virkt umbrotsefni þess geta borist í brjóstamjólk. Reiknað hlutfall milli mjólkur og plasma, rannsakað hjá einum sjúklingi, var 0,5 fyrir imatinib og 0,9 fyrir umbrotsefnið, sem bendir til meiri dreifingar umbrotsefnisins yfir í mjólk. Þegar tekið er tillit til samanlagðrar þéttni imatinibs og umbrotsefnisins og hámarks mjólkurneyslu ungbarnsins má gera ráð fyrir að heildarútsetning sé lítil (~10% af ráðlögðum skammti). Hins vegar, í ljósi þess að áhrif útsetningar fyrir litlum skammti af imatinibi á ungbarnið eru ekki þekkt, eiga konur ekki að hafa barn á brjósti meðan á meðferðinni stendur og í að minnsta kosti 15 daga eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.

Frjósemi

Engin áhrif á frjósemi karlkyns og kvenkyns rotta komu fram í forklínískum rannsóknum þrátt fyrir að áhrif á þætti æxlunar (reproductive parameters) kæmu fram (sjá kafla 5.3). Rannsóknir á sjúklingum sem fá meðferð með Glivec og áhrifum þess á frjósemi þeirra og kynfrumumyndun hafa ekki verið gerðar. Sjúklingar, sem er umhugað um frjósemi sína meðan á meðferð með Glivec stendur, ættu að ráðfæra sig við lækinn.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Upplýsa skal sjúklinga um að þeir gætu fengið aukaverkanir eins og sundl, þokusýn eða svefnhöfga meðan á meðferð með imatinibi stendur. Því skal mæla með að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla.

4.8 Aukaverkanir

Sjúklingar með langt gengna illkynja sjúkdóma geta verið með ýmis konar truflandi sjúkdómsástand sem gerir erfitt um vik að meta orsakir aukaverkana vegna margs konar einkenna sem tengjast undirliggjandi sjúkdómnum, framvindu hans og samhliða notkun ýmissa lyfja.

Í klínískum rannsóknum á CML var notkun lyfsins hætt vegna lyfjatengdra aukaverkana hjá 2,4% nýlega greindra sjúklinga, 4% sjúklinga seint í stöðugum fasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist, 4% sjúklinga í hröðunarfasa eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist og hjá 5% sjúklinga í bráðafasa (blast crisis) eftir að meðferð með interferoni hafði brugðist. Í rannsóknum á GIST var notkun rannsóknarlyfsins stöðvuð hjá 4% sjúklinga vegna lyfjatengdra aukaverkana.

Aukaverkanir voru svipaðar fyrir allar ábendingarnar, með tveimur undantekningum. Meiri mergbæling kom fram hjá CML sjúklingum heldur en GIST sjúklingum, sem er líklega vegna undirliggjandi sjúkdómsins. Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum fengu 7 (5%) sjúklinganna CTC (common toxicity criteria) gráðu 3/4 blæðingar í maga og þörmum (3 sjúklingar), innanæxlisblæðingar (3 sjúklingar) eða hvort tveggja (1 sjúklingur). Staðsetning æxlis í maga og þörmum kann að hafa verið upptök maga- og þarmablæðinga (sjá kafla 4.4). Maga- og þarmablæðing og æxlisblæðing getur verið alvarleg og stundum banvæn. Algengustu ($\geq 10\%$) lyfjatengdu aukaverkanirnar sem greint var frá hjá báðum hópunum voru væg ógleði, uppköst, niðurgangur, kviðverkir, þreyta, vöðvaþrautir, vöðvakrampar og útbrot. Yfirborðsbjúgur var algengur í öllum rannsóknum og var honum aðallega lýst sem bjúgi í kringum augu eða á ganglimum. Bjúgmyndunin var þó sjaldan alvarleg og hægt er að hafa stjórn á henni með þvagræsilyfjum, öðrum stuðningsaðgerðum eða með því að minnka skammt Glivec.

Þegar imatinib var notað í tengslum við háskammta krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með Ph+ ALL sáust tímabundnar eituverkanir á lifur sem komu fram sem aukning transaminasa og hækkun á bilirubini í blóði. Að teknu tilliti til takmarkaðra upplýsinga um öryggi, eru þær aukaverkanir sem greint hefur verið frá hingað til hjá börnum í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi hjá fullorðnum sjúklingum með Ph+ ALL. Upplýsingar um öryggi hjá börnum með Ph+ ALL eru mjög takmarkaðar þrátt fyrir að engar nýjar upplýsingar um öryggi hafi komið fram.

Ýmiss konar aukaverkunum, svo sem fleiðruvökva, vökva í kviðarholi, lungnabjúg og hraðri þyngdaraukningu með eða án yfirborðsbjúgs, er sameiginlega lýst sem „vökvásöfnun“. Yfirleitt næst stjórn á þessum aukaverkunum með því að stöðva meðferð með Glivec tímabundið og með þvagræsilyfjum og öðrum viðeigandi stuðningsaðgerðum. Hins vegar geta sumar þessara aukaverkana verið alvarlegar eða lífshættulegar og nokkrir sjúklingar í kímfrumukreppu dóu með flókna sjúkrasögu um fleiðruvökva, hjartabilun og nýrnabilun. Engar sértækar niðurstöður um öryggi komu fram í klínískum rannsóknum hjá börnum.

Aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá oftast en sem einstök tilvik eru tilgreindar hér á eftir, flokkaðar eftir líffærakerfi og tíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni, hinar algengustu fyrst.

Aukaverkanir og tíðni þeirra, er tilgreind er í töflu 1.

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Ristill, áblástur, nefkoxsbólga, lungnabólga ¹ , skútabólga, húðbeðsbólga, sýking í efri öndunarvegum, influensa, þvagræsýking, maga- og garnabólga, sýklasótt.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Endurvirkjun lifrabólgu B*
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Sveppasýking.
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Æxlisblæðing/æxlisdrep*.
Ónæmiskerfi	
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráðaofnæmislost*.
Blóð og eitlar	
<i>Mjög algengar:</i>	Daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi.
<i>Algengar:</i>	Blóðfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðflagnafjölgun, eitilfrumnafæð, beinmergsbæling, rauðkyrningager, eitlakvilli.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðlýsublóðleysi, segaöræðakvilli.
Efnaskipti og næring	
<i>Algengar:</i>	Lystarleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumlækkun, aukin matarlyst, blóðfosfatlækkun, minnkuð matarlyst, vökvaskortur, þvagsýrugigt, blóðþvagsýruhækkun, blóðkalsíumhækkun, blóðsykurshækkun, blóðnatríumlækkun.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blóðkalíumhækkun, blóðmagnesíumlækkun.
Geðræn vandamál	
<i>Algengar:</i>	Svefnleysi.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Þunglyndi, skert kynhvöt, kvíði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ruglástand.
Taugakerfi	
<i>Mjög algengar:</i>	Höfuðverkur ² .
<i>Algengar:</i>	Sundl, dofi/náladofi, truflanir á bragðskyni, minnkað snertiskyn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Mígreni, svefnhöfgi, yfirlíð, úttaugakvilli, minnisskerðing, þjótak, fótaóeirð, skjálfti, heilablæðing.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn innankúpuþrýstingur, krampar, sjóntaugarbólga.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Heilabjúgur*.

Augu	
<i>Algengar:</i>	Bjúgur á augnlokum, aukin taramyndun, tárublæðing, tárubólga, augnþurrkur, þokusýn.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Augnerting, augnverkur, augntóttarbjúgur, hvítublæðing, sjónublæðing, hvarmabólga, sjónudepilsbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Drer á auga, gláka, doppubjúgur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Blæðing í glerhlaupi*.
Eyru og völundarhús	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Svimi, eyrnasuð, heymartap.
Hjarta	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttarónot, hraðsláttur, hjartabilun ³ , lungnabjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Hjartsláttaróregla, gáttatíf, hjartastopp, hjartadrep, hjartaöng, gollurshússvökvi.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Gollurshússbólga*, gollurshússprengring*.
Æðar⁴	
<i>Algengar:</i>	Hitaroði í andliti og/eða á hálsi, blæðing.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Háþrýstingur, margúll, innanbasts margúll, kaldir útlimir, lágþrýstingur, æðakrampaheilkenni (Raynaud's phenomenon).
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Segamyndun/segarek*.
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
<i>Algengar:</i>	Mæði, blóðnasir, hósti.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Fleiðruvökvi ⁵ , verkur í koki og barkakýli, kokbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Fleiðruverkur, lungnatrefjun, lungnaháþrýstingur, lungnablæðing.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Bráð öndunarbílun ^{11*} , millivefslungnasjúkdómur*.
Meltingarfæri	
<i>Mjög algengar:</i>	Ógleði, niðurgangur, uppköst, meltingartruflun, kviðverkir ⁶ .
<i>Algengar:</i>	Vindgangur, þaninn kviður, maga-vélindabakflæði, hægðatregða, munnþurrkur, magabólga.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Munnbólga, munnsæri, blæðing í meltingarfærum ⁷ , ropi, sortusaur, vélindabólga, skinholsvökvi, magasár, blóðug uppköst, varaproti, kyngingartregða, brisbólga.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Ristilbólga, garnastífla, garnabólgujúkdómur.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Garnastífla/teppa í meltingarvegi*, garnarof*, sarpbólga*, GAVE (víkkun lítilla blóðæða í neðsta hluta magans [gastric antral vascular ectasia])*.
Lifur og gall	
<i>Algengar:</i>	Hækkuð lifrarendím.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Blóðbilirubinhækkun, lifrabólga, gula.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Lifrabílun ⁸ , lifrardrep.
Húð og undirhúð	
<i>Mjög algengar:</i>	Bjúgur umhverfis augu, húðbólga/exem/útbrot.
<i>Algengar:</i>	Kláði, andlitsbjúgur, húðþurrkur, hörundsroði, hárlós, nætursviti, ljósnæmisviðbragð.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Bóluútbrot, mar, aukin svitamyndun, ofsakláði, flekkblæðingar, mar af minna tilefni en áður, gisið hár, vanlitun í húð, skinnflagningsbólga, brotnar neglur, hársækksbólga, depilblæðingar, sóri, purpuri, oflitun í húð, blöðruútsláttur, spikfellsbólga (panniculitis) ¹² .
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Bráð daufkyrningahúðsótt með sóthíta (Sweets heilkenni), mislitun nagla, ofsabjúgur, útbrot með blöðrum, regnbogaroðapot, ofnæmisæðabólga, Stevens-Johnson heilkenni, bráð almenn bóluútbrot (AGEP), blöðrusótt*.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Handa- og fótaheilkenni (palmoplantar erythrodysesthesia syndrome)*, hornlagsskæningur (lichenoid keratosis)*, flatskæningur*, eitrunardreplos húðþekju*, lyfjaútbrot ásamt rauðkyrningageri og altækum einkennum (DRESS), sýndarporfyría*.

Stoðkerfi og bandvefur	
<i>Mjög algengar:</i>	Vöðvakippir og krampar, stoðkerfisverkir þar með taldir vöðvaverkir ⁹ , liðverkir og beinverkir ¹⁰ .
<i>Algengar:</i>	Liðbólga.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Stífleiki í liðum og vöðvum, beindrep*.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Vöðvamáttleysi, liðbólga, rákvöðvalýsa/vöðvakvilli.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Vaxtarskerðing hjá börnum*.
Nýru og þvagfæri	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Nýrnaverkir, blóð í þvagi, bráð nýrnabilun, aukin tíðni þvagláta.
<i>Tíðni ekki þekkt:</i>	Langvarandi nýrnabilun.
Æxlunarfæri og brjóst	
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstastækkun hjá körlum, rístruflanir, miklar tíðablæðingar, óreglulegar tíðablæðingar, truflanir á kynlífi, sárar geirvörtur, brjóstastækkun, pungbjúgur.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Blæðandi gulbú/blæðandi blaðra á eggjastokk.
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
<i>Mjög algengar:</i>	Vökvasöfnun og bjúgur, þreyta.
<i>Algengar:</i>	Máttleysi, hiti, holdbjúgur, kalda, kuldahrollur.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Brjóstverkur, lasleiki.
Rannsóknaniðurstöður	
<i>Mjög algengar:</i>	Þyngdaraukning.
<i>Algengar:</i>	Þyngdartap.
<i>Sjaldgæfar:</i>	Aukið kreatínin í blóði, aukinn kreatínfosfokinasi í blóði, aukinn lactat-dehydrogenasi í blóði, aukinn alkalískur fosfatasi í blóði.
<i>Mjög sjaldgæfar:</i>	Aukinn amylasi í blóði.

* Einkum hefur verið greint frá þessum aukaverkunum eftir markaðssetningu Glivec. Hér er um að ræða tilvik sem greint hefur verið frá við notkun lyfsins utan klínískra rannsókna sem og alvarlegar aukaverkanir úr yfirstandandi rannsóknum, framlengdum áætlunum um aðgang að lyfinu, klínískum lyfjafræðirannsóknum og rannsóknum í tengslum við ósamþykktar ábendingar. Vegna þess að hér er um að ræða tilkynningar úr þýði af óþekktri stærð, er ekki alltaf unnt að meta tíðni þeirra með vissu eða staðfesta orsakasamhengi við útsetningu fyrir imatinibi.

- 1 Oftast var greint frá lungnabólgu hjá sjúklingum með umbreytt CML og hjá sjúklingum með GIST.
- 2 Höfuðverkur var algengasta aukaverkunin hjá sjúklingum með GIST.
- 3 Á grundvelli sjúklingsára tengdust hjartaatvik, þ.m.t. hjartabilun, oftast sjúklingum með umbreytt (transformed) CML en sjúklingum með langvarandi CML.
- 4 Hitaroði í andliti og/eða á hálsi kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og blæðing (margúll, blæðing) kom oftast fyrir hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC).
- 5 Oftast var greint frá fleiðruvökva hjá sjúklingum með GIST og hjá sjúklingum með umbreytt CML (CML-AP og CML-BC) en hjá sjúklingum með langvarandi CML.
- 6+7 Kviðverkir og blæðingar í meltingarvegi sáust oftast sjá sjúklingum með GIST.
- 8 Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum um banvæna lifrabólgu og lifrardrep.
- 9 Stoðkerfisverkir meðan á meðferð með imatinibi stendur eða eftir að meðferð hefur verið hætt hafa komið fram eftir markaðssetningu lyfsins.
- 10 Stoðkerfisverkir og annað því um líkt kom oftast fyrir hjá sjúklingum með CML en hjá sjúklingum með GIST.
- 11 Greint hefur verið frá banvænum tilvikum hjá sjúklingum með langt genginn sjúkdóm, alvarlegar sýkingar, alvarlega dauðfyrningafæð og annað alvarlegt samhliða ástand.
- 12 Þ.m.t. þrimlaroði (erythema nodosum).

Afbrigðileg rannsóknarstofupróf

Blóðmynd

Hjá CML hefur frumufæð, einkum daufkyrningafæð og blóðflagnafæð, komið fram í öllum rannsóknum og hefur bent til hærri tíðni við stóra skammta, ≥ 750 mg (I. stigs rannsókn). Frumufæð var þó greinilega háð sjúkdómsstigi, þar sem tíðni daufkyrningafæðar af gráðu 3 eða 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) og blóðflagnafæðar (blóðflagnafjöldi $< 50 \times 10^9/l$) var milli 4 og 6 sinnum hærri í bráðafasa (blast crisis) og hröðunarfasa (daufkyrningafæð 59-64% og blóðflagnafæð 44-63%) samanborið við nýgreinda sjúklinga í stöðugum fasa CML (daufkyrningafæð 16,7% og blóðflagnafæð 8,9%). Í nýgreindum stöðugum fasa CML kom fram daufkyrningafæð af gráðu 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) hjá 3,6% sjúklinga og blóðflagnafæð (blóðflagnafjöldi $< 10 \times 10^9/l$) hjá $< 1\%$ sjúklinga. Miðgildi þess tíma sem daufkyrningafæð stóð yfir var 2 til 3 vikur og 3 til 4 vikur fyrir blóðflagnafæð. Yfirleitt má ráða við þessar aukaverkanir með því annaðhvort að draga úr skammti eða rjúfa meðferð með Glivec, en í einstöku tilvikum getur þurft að hætta meðferð alveg. Hjá börnum með CML voru algengustu eiturvekanirnar sem sástu frumufæð af gráðu 3 eða 4 og var um að ræða daufkyrningafæð, blóðflagnafæð og blóðleysi. Þetta kom yfirleitt fram á fyrstu mánuðum meðferðar.

Í rannsókninni hjá sjúklingum með óskurðtækt GIST og/eða GIST með meinvörpum var greint frá blóðleysi af gráðu 3 og 4 hjá 5,4% og 0,7% sjúklinga, tilgreint í sömu röð, sem gæti hafa verið tengt maga-, þarma- eða innanæxlisblæðingum hjá að minnsta kosti sumum þessara sjúklinga. Daufkyrningafæð af gráðu 3 og 4 kom fram hjá 7,5% og 2,7% sjúklinga, tilgreint í sömu röð, og blóðflagnafæð af gráðu 3 kom fram hjá 0,7% sjúklinga. Enginn sjúklingur fékk blóðflagnafæð af gráðu 4. Fækkun á fjölda hvíttra blóðkorna (WBC) og daufkyrninga kom aðallega fram fyrstu sex vikur meðferðar, með nokkuð stöðug gildi eftir það.

Lífefnafræði

Alvarleg hækkun transaminasa ($< 5\%$) eða bilirubins ($< 1\%$) kom fyrir hjá sjúklingum með CML og venjulega tókst að bregðast við henni með því að minnka skammt eða rjúfa meðferð (miðgildi tímalengdar þessara lota var u.þ.b. ein vika). Hjá innan við 1% sjúklinga með CML þurfti að hætta meðferð alveg vegna breytinga á lifrargildum. Hjá sjúklingum með GIST (rannsókn B2222) sást ALT (alaninaminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 6,8% sjúklinga og AST (aspartataminotransferasi) hækkun af gráðu 3 eða 4 hjá 4,8% sjúklinga. Hækkun bilirubins kom fram hjá innan við 3% sjúklinga.

Komið hafa fram tilvik um frumueyðandi lifrabólgu og gallteppulifrabólgu og lifrabilun; í sumum tilvikum leiddi það til dauða, þar á meðal hjá einum sjúklingi á stórum skömmtum af paracetamoli.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Endurvirkjun lifrabólgu B

Í tengslum við BCR-ABL týrosínkínasahemla hefur verið greint frá endurvirkjun lifrabólgu B. Sum tilvik enduðu í bráðri lifrabilun eða svæsinni lifrabólgu sem leiddi til lifrarigræðslu eða dauða (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla er af stærri skömmum en ráðlögðum meðferðarskömmum. Greint hefur verið frá einstökum tilvikum um ofskömmun með Glivec með almennum aukaverkanatilkynningum og í rituðum heimildum. Ef ofskömmun á sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita honum viðeigandi meðferð við einkennum. Almennt var skráð niðurstaða þessara tilvika sú að ástand sjúklingsins batnaði eða hann náði sér að fullu. Greint hefur verið frá eftirtöldum tilvikum við mismunandi skammtabil:

Fullorðnir

1200 til 1600 mg (meðferðarlengd á bilinu 1 til 10 sólarhringar): Ógleði, uppköst, niðurgangur, útbrot, roðapott, bjúgur, þroti, þreyta, vöðvakrampar, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, kviðverkir, höfuðverkur, skert matarlyst.

1800 til 3200 mg (allt að 3200 mg á sólarhring í 6 daga): Þróttleysi, vöðvaverkir, hækkun kreatinfosfokinasasa, hækkun bilirubins, kviðverkir.

6400 mg (stakur skammtur): Greint hefur verið frá einu tilviki um einn sjúkling sem fann fyrir ógleði, uppköstum, kviðverkjum, hita, þrota í andliti og greindist með fækkun hvítra blóðkorna og transaminasahækkun.

8 til 10 g (stakur skammtur): Greint hefur verið frá uppköstum og kviðverkjum.

Börn

Einn 3 ára drengur sem tók inn stakan 400 mg skammt fékk ógleði, niðurgang og lystarleysi og annar 3 ára drengur sem tók inn stakan 980 mg skammt greindist með fækkun hvítra blóðkorna og niðurgang.

Eigi ofskömmun sér stað skal fylgjast með sjúklingnum og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, BCR-ABL-týrosínkínasahemlar, ATC-flokkur: L01EA01.

Verkunarháttur

Imatinib er prótein-týrosínkínasahemill sem er lítil sameind og veldur öflugri hömlun á virkni Bcr-Abl týrosínkínasa, sem og ýmissa viðtaka týrosínkínasa: Kit, viðtakinn fyrir stofnfrumuþátt sem c-Kit foræxligen (proto-oncogen) kóðar fyrir, DDR1 og DDR2 (discoidin domain receptors), vaxtarhvataviðtakinn (colony stimulating factor receptor) (CSF-1R) og blóðflagnaafleiddi vaxtarþátturinn alfa og beta (PDGFR-alfa og PDGFR-beta). Imatinib getur einnig hamlað frumuferlum sem stjórnast af virkjun þessara viðtakakínasa.

Lyfhrif

Imatinib er prótein-týrosínkínasahemill sem veldur öflugri hömlun á Bcr-Abl týrosínkínasa við *in vitro*, innan frumna og *in vivo* þéttni. Efnid veldur sértækri hömlun á frumfjölgun og kemur af stað stýrðum frumudauða (apoptosis) í Bcr-Abl jákvæðum frumulínum jafnt sem nýjum hvítblæðifrumum hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt CML og brátt eitifrumuhvítblæði (ALL).

In vivo hefur efnid æxlisamlandi verkun eitt og sér, í dýralíkönum þar sem notaðar eru Bcr-Abl jákvæðar æxlisfrumur.

Imatinib er einnig hemill týrosínkínasaviðtaka fyrir blóðflagnaafleidda vaxtarþáttinn (platelet-derived growth factor [PDGF]), PDGF-R og stofnfrumuþáttinn (stem cell factor [SCF]) c-Kit og hamlar PDGF- og SCF-miðluðum frumufurum. *In vitro* hamlar imatinib frumufjölgun og veldur stýrðum frumudauða (apoptosis) í æxlisfrumum í stoðvef maga og þarma (GIST), sem tjá virkjaða *kit* stökkbreytingu. Sívirk (constitutive) virkjun PDGF viðtaka eða Abl proteintýrosínkinasa sem afleiðing samruna við ýmis fylgiprótein (partner proteins) eða sívirk myndun PDGF hefur verið talin tengjast meinmyndun MDS/MPD, HES/CEL og DFSP. Imatinib hamlar frumuboðum og frumufjölgun sem knúin er áfram af PDGFR og Abl kinasa virkni sem ekki lætur að stjórn.

Klínískar rannsóknir á langvarandi kyrningahvítblæði

Verkun Glivec grundvallast á heildar blóð- og litningasvörun og lifun án versnunar sjúkdóms. Engar klínískar samanburðarrannsóknir sýna fram á klínískan ávinning, svo sem bata á sjúkdómstengdum einkennum eða aukinni lifun, nema hvað varðar nýgreint CML í stöðugum fasa.

Þrjár stórar, alþjóðlegar, opnar II. stigs rannsóknir án samanburðar voru gerðar hjá sjúklingum með Fíladelfíulitnings jákvætt (Ph+) CML í stöðugum, bráðafasa eða hröðunarfasa sjúkdómsins, önnur Ph+ hvítblæði eða með CML í stöðugum fasa sem svaraði ekki fyrri meðferð með interferoni-alfa (IFN). Ein stór, opin, fjölsetra, alþjóðleg, slembuð III. stigs rannsókn hefur verið gerð hjá sjúklingum með nýgreindan Ph+ CML. Að auki hafa börn verið meðhöndluð í tveimur I. stigs rannsóknnum og einni II. stigs rannsókn.

Í öllum klínískum rannsóknnum voru 38-40% sjúklinga ≥ 60 ára og 10-12% sjúklinga voru ≥ 70 ára.

Stöðugur fasi, nýgreindur

Þessi III. stigs rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum bar meðferð með Glivec einu og sér saman við samsetta meðferð með interferoni-alfa (IFN) og cytarabini (Ara-C). Sjúklingar sem sýndu enga svörun (vöntun á heildarblóðsvörun (CHR) eftir 6 mánuði, aukningu í WBC, enga meiriháttar litningasvörun (MCyR) eftir 24 mánuði), stöðvun á svörun (CHR eða MCyR hættir) eða alvarlegt óþol gegn meðferðinni fengu að skipta yfir í hinn meðferðarmöguleikann. Í Glivec hópnum fengu sjúklingar 400 mg daglega. Í IFN hópnum fengu sjúklingarnir markskammtinn 5 milljón a.e./m²/sólarhring af IFN undir húð ásamt því að fá Ara-C 20 mg/m²/sólarhring undir húð í 10 daga/mánuð.

Alls var 1.106 sjúklingum skipt með slembivali, 553 í hvorn hóp. Upphafseinkenni voru í góðu jafnvægi á milli hópanna tveggja. Miðgildi aldurs var 51 ár (á bilinu 18-70 ára) og voru 21,9% sjúklinga ≥ 60 ára. Karlar voru 59% og konur 41%; 89,9% voru af hvíta kynstofninum og 4,7% voru þeldökkir sjúklingar. Sjö árum eftir að síðasti sjúklingurinn var tekinn inn í rannsóknina var miðgildi meðferðarlengdar þegar um fyrstu (first-line) meðferð var að ræða, 82 mánuðir hjá hópnum sem fékk Glivec og 8 mánuðir hjá IFN hópnum. Miðgildi meðferðarlengdar, þegar um aðra (second-line) meðferð með Glivec var að ræða, var 64 mánuðir. Á heildina litið var sólarhringsskammtur að meðaltali 406 ± 76 mg hjá sjúklingum sem fengu Glivec sem fyrstu meðferð. Fyrsti endapunktur verkunar í rannsókninni er lifun án versnunar. Versnun var skilgreind sem einhver eftirtalinna þátta: Versnun í hröðunarfasa eða bráðafasa (blast crisis), andlát, stöðvun á CHR eða MCyR, eða aukning á WBC hjá sjúklingum sem ekki voru að ná CHR þrátt fyrir viðeigandi meðferð. Meiriháttar litningasvörun, blóðsvörun, sameindasvörun (mat á lágmarks sjúkdómshreytum (minimal residual disease)), tími að hröðunarfasa eða bráðafasa og lifun eru helstu aðrir (secondary) endapunktur. Upplýsingar um svörun koma fram í töflu 2.

Tafla 2 Svörun í rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint CML (84 mánaða upplýsingar)

(Bestu svörunarhlutföll)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
Blóðsvörun		
CHR hlutfall n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Litningasvörun		
Meiriháttar svörun n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Full CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Að hluta CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Sameindasvörun**		
Meiriháttar svörun eftir 12 mánuði (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Meiriháttar svörun eftir 24 mánuði (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Meiriháttar svörun eftir 84 mánuði (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischers exact test		
** Hlutfall sameindasvörunar er byggt á fyrirliggjandi úrtaki.		
Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur): WBC < 10 x 10 ⁹ /l, blóðflögur < 450 x 10 ⁹ /l, merglingar+miðmerglingar < 5% í blóði, engar kímfrumur og formerglingar í blóði, blákyrningar < 20%, engin utanmergstengsl.		
Skilmerki litningasvörunar: Full (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%), lítil (36-65%) eða lágmarks (66-95%). Meiriháttar svörun (0-35%) sameinar bæði fulla svörun og svörun að hluta.		
Skilmerki meiriháttar sameindasvörunar: Minnkun um ≥ 3 logaritma í magni Bcr-Abl afrita í útlægu blóði (mælt með rauntíma meginlegu „reverse transcriptasa“ PCR prófi) miðað við staðlað upphafsgildi.		

Hlutföll heildarblóðsvörunar, meiriháttar litningasvörunar og fullrar litningasvörunar eftir fyrstu (first-line) meðferð voru metin með Kaplan-Meier aðferð og þeir sem ekki svöruðu meðferð voru ekki hafðir með í útreikningunum frá þeim degi þegar síðasta skoðun fór fram. Á grundvelli þessarar aðferðar er áætlaður ávinningur hvað varðar uppsöfnuð svörunarhlutföll fyrir fyrstu (first-line) meðferð með Glivec, frá 12 mánaða meðferð til 84 mánaða meðferð, sem hér segir: CHR fer úr 96,4% í 98,4% og CCyR fer úr 69,5% í 87,2%.

Að lokinni 7 ára eftirfylgni voru 93 (16,8%) tilvik um versnun sjúkdómsins hjá hópnum sem fékk Glivec: Í 37 (6,7%) tilvikum var um að ræða versnun í hröðunarfasa/bráðafasa, í 31 (5,6%) tilvikum var um að ræða tap á MCyR, í 15 (2,7%) tilvikum var um að ræða tap á CHR eða fjölgun hvítra blóðkorna og í 10 (1,8%) tilvikum var um að ræða dauðsföll sem ekki tengdust CML. Á hinn bóginn voru 165 (29,8%) tilvik í hópnum sem fékk IFN+Ara-C, þar af 130 tilvik sem komu fyrir í fyrstu (first-line) meðferð með IFN+Ara-C.

Áætlað hlutfall sjúklinga sem voru án versunar í hröðunarfasa eða bráðafasa eftir 84 mánuði var marktækt hærra fyrir Glivec hópinn samanborið við IFN hópinn (92,5% samanborið við 85,1%, p<0,001). Árlegt hlutfall versunar í hröðunarfasa eða bráðafasa minnkaði eftir því sem meðferðin var lengri og var innan við 1% á ári á fjórða og fimmta árinu. Áætlað hlutfall lifunar án versunar eftir 84 mánuði var 81,2% í Glivec hópnum og 60,6% í samanburðarhópnum (p<0,001). Árleg hlutföll hvaða versunar sem er, fyrir Glivec, lækkuðu einnig með tímanum.

Alls dó 71 sjúklingur (12,8%) í hópnum sem fékk Glivec og 85 sjúklingar (15,4%) í hópnum sem fékk IFN+Ara-C. Eftir 84 mánuði er áætluð heildarlifun 86,4% (83, 90) samanborið við 83,3% (80, 87) í slembuðu Glivec og IFN+Ara-C hópnum, tilgreint í sömu röð ($p=0,073$, log-rank próf). Þessi endapunktur, þ.e. tími fram að atviki, einkennist mjög af því hve margir skiptu úr IFN+Ara-C hópnum yfir í Glivec hópinn. Áhrif meðferðar með Glivec á lifun í stöðugum fasa nýgreinds CML hafa verið rannsökuð frekar með afturskyggnri rannsókn á fyrrgreindum upplýsingum um Glivec ásamt grunnögnum úr annarri III. stigs rannsókn á IFN+Ara-C ($n=325$) sem notað var með sama hætti. Í þessari afturskyggnu rannsókn var sýnt fram á yfirburði Glivec samanborið við IFN+Ara-C hvað varðar heildarlifun ($p<0,001$); innan 42 mánaða voru 47 (8,5%) sjúklingar sem fengu Glivec og 63 (19,4%) sjúklingar sem fengu IFN+Ara-C dánir.

Stærðargráða litningasvörunar og sameindasvörunar hafði greinileg áhrif á langtíma niðurstöður hjá sjúklingum sem fengu Glivec. Áætlað var að 96% (93%) sjúklinga með CCyR (PCyR) eftir 12 mánuði væru án versnunar í hröðunarfasa/bráðafasa eftir 84 mánuði, en einungis 81% sjúklinga án MCyR eftir 12 mánuði voru án versnunar í langt gengið CML eftir 84 mánuði ($p<0,001$ fyrir heildina, $p=0,25$ milli CCyR og PCyR). Hjá sjúklingum með fækkun Bcr-Abl afrita um að minnsta kosti 3 logaritma eftir 12 mánuði voru líkur á að ekki hefði komið fram versnun í hröðunarfasa/bráðafasa 99% eftir 84 mánuði. Svipaðar niðurstöður komu fram á grundvelli 18 mánaða áfangagreiningar.

Í þessari rannsókn var heimilt að auka skammtinn úr 400 mg á sólarhring í 600 mg á sólarhring og síðan úr 600 mg í 800 mg á sólarhring. 42 mánaða eftirfylgni sýndi staðfest tap (innan 4 vikna) á litningasvörun hjá 11 sjúklingum. Hjá 4 af þessum 11 sjúklingum var skammturinn aukinn í 800 mg á sólarhring og 2 sjúklinganna endurheimtu litningasvörun (1 að hluta og 1 alveg, auk þess sem sá síðarnefndi náði einnig sameindasvörun), en af þeim 7 sjúklingum sem ekki fengu aukinn skammt náði einungis einn fullri litningasvörun. Hlutfall sumra aukaverkana var hærra hjá þeim 40 sjúklingum þar sem skammturinn var aukinn í 800 mg á sólarhring en hjá sjúklingaþýðinu fyrir skammtaaukningu ($n=551$). Algengustu aukaverkanirnar voru blæðingar í meltingarvegi, tárubólga og hækkuð gildi transaminasa eða bilirubins. Frá öðrum aukaverkunum var greint með lægri eða sömu tíðni.

Stöðugur fasi, interferon árangurslaust

532 fullorðnir sjúklingar voru meðhöndlaðir með 400 mg upphafsskammti. Sjúklingum var skipt í þrjá meginflokka: Án blóðsvörunar (29%), án litningasvörunar (35%) eða óþol fyrir interferoni (36%). Miðgildi meðferðar sem sjúklingar höfðu fengið fyrir IFN meðferð var 14 mánuðir, þar sem gefnir voru skammtar $\geq 25 \times 10^6$ a.e./viku og voru allir seint í stöðugum fasa, með 32 mánaða miðgildi tíma frá sjúkdómsgreiningu. Fyrsta verkunarbreyta rannsóknarinnar var hlutfall meiriháttar litningasvörunar (fullkomin svörun að viðbættri svörun að hluta, 0 til 35% Ph+ metafasar í beinmerg).

Í þessari rannsókn náðu 65% sjúklinga meiriháttar litningasvörun sem var fullkomin hjá 53% (staðfest 43%) sjúklinga (tafla 3). Heildarblóðsvörun náðist hjá 95% sjúklinga.

Hröðunarfasi

235 fullorðnir sjúklingar með sjúkdóminn í hröðunarfasa tóku þátt í rannsókninni. Fyrstu 77 sjúklingarnir byrjuðu á 400 mg, síðan var rannsóknaráætlun breytt til að leyfa stærra skammta og þeir 158 sjúklingar sem eftir voru byrjuðu á 600 mg.

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem heildarblóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði (þ.e. úthreinsun kímfrumna úr merg og blóði, en án þess að ná eðlilegum blóðgildum eins og við fullkomna svörun) eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML. Staðfest blóðsvörun náðist hjá 71,5% sjúklinga (tafla 3). Mikilvægt var að 27,7% sjúklinganna náðu líka meiriháttar litningasvörun, sem var fullkomin hjá 20,4% (staðfest 16%) þeirra. Hjá sjúklingum sem fengu 600 mg er núverandi mat á miðgildi áætlaðrar lifunar án versnunar sjúkdóms 22,9 mánuðir og núverandi mat á miðgildi heildar lifunar er 42,5 mánuðir.

Kyrningabráðafasi (myeloid blast crisis)

260 sjúklingar með kyrningabráðafasa tóku þátt í rannsókninni. 95 (37%) höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð, annaðhvort við hröðunarfasa eða bráðafasa (formeðhöndlaðir sjúklingar), en ekki 165 (63%) þeirra (ómeðhöndlaðir sjúklingar). Fyrstu 37 sjúklingarnir byrjuðu á 400 mg, en eftir það var rannsóknaráætlun breytt til að leyfa stærri skammta og þeir 223 sem eftir voru byrjuðu á 600 mg.

Fyrsta verkunarbreytan var hlutfall blóðsvörunar, sem annaðhvort var greint frá sem heildarblóðsvörun, engri vísbendingu um hvítblæði eða afturhvarfi í stöðugan fasa CML og var gengið út frá sömu forsendum og í rannsókninni á hröðunarfasa. Í þessari rannsókn náðu 31% sjúklinga blóðsvörun (36% sjúklinga sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður og 22% sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð). Hlutfall svörunar var einnig hærra hjá sjúklingum sem fengu 600 mg (33%) samanborið við sjúklinga sem fengu 400 mg (16%, $p=0,0220$). Fyrirliggjandi mat á miðgildi lifunar þeirra sem höfðu ekki verið meðhöndlaðir áður var 7,7 mánuðir og 4,7 mánuðir hjá þeim sem fengið höfðu meðferð.

Eitilfrumuhvítblæði í bráðafasa (lymphoid blast crisis)

Takmarkaður fjöldi sjúklinga var skráður í I stigs rannsóknir ($n=10$). Hlutfall blóðsvörunar var 70% og stóð í 2-3 mánuði.

Tafla 3 Svörun í CML rannsóknum hjá fullorðnum

	Rannsókn 0110 Upplýsingar eftir 37 mánuði Stöðugur fasi, IFN án árangurs ($n=532$)	Rannsókn 0109 Upplýsingar eftir 40,5 mánuði Hröðunarfasi, ($n=235$)	Rannsókn 0102 Upplýsingar eftir 38 mánuði Kyrningabráðafasi, ($n=260$)
	% sjúklinga (CI _{95%})		
Blóðsvörun ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Heildarblóðsvörun (CHR)	95%	42%	8%
Engar vísbendingar um hvítblæði (NEL)	Á ekki við	12%	5%
Aftur í stöðugan fasa (RTC)	Á ekki við	17%	18%
Meiriháttar litningasvörun ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Full	53%	20%	7%
(Staðfest ³) [95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Að hluta	12%	7%	8%

¹ **Skilmerki blóðsvörunar (öll svörun skal staðfest eftir ≥ 4 vikur):**

CHR: Rannsókn 0110 [WCB < $10 \times 10^9/l$, blóðflögur < $450 \times 10^9/l$, merglingar+miðmerglingar < 5% í blóði, engar kímfrumur (blasts) og formerglingar í blóði, blákyrningar < 20%, engin utanmergs-tengsl] og í rannsóknum 0102 og 0109 [ANC ≥ $1,5 \times 10^9/l$, blóðflögur ≥ $100 \times 10^9/l$, engar blóðkímfrumur, BM kímfrumur (blasts) < 5% og enginn sjúkdómur utan mergs].

NEL Sömu skilmerki og fyrir CHR en ANC ≥ $1 \times 10^9/l$ og blóðflögur ≥ $20 \times 10^9/l$ (einungis 0102 og 0109).

RTC < 15% BM og PB kímfrumur (blasts) < 30% kímfrumur (blasts)+formerglingar í BM og PB, < 20% blákyrningar í PB, enginn sjúkdómur utan mergs, milta og lifrar (einungis fyrir 0102 og 0109).

BM = beinmergur, PB = blóð (peripheral blood)

² **Skilmerki litningasvörunar:**

Meiriháttar svörun sameinar bæði fulla svörun og svörun að hluta: Full (0% Ph+ metafasar), að hluta (1-35%)

³ Full litningasvörun staðfest af öðru beinmergs litningamati framkvæmd a.m.k. einum mánuði eftir fyrstu beinmergsrannsóknina.

Börn

Alls tóku 26 börn undir 18 ára aldri með annaðhvort CML í stöðugum fasa (n=11) eða CML í bráðafasa eða Ph+ brátt hvítblæði (n=15) þátt í I. stigs rannsókn með skammtaaukningu smám saman. Þetta var hópur með mikla formeðhöndlun, þar sem 46% höfðu fengið áður BMT og 73% höfðu áður fengið fjöllyfja krabbameinslyfjameðferð. Sjúklingar fengu Glivec í skömmtunum 260 mg/m²/sólarhring (n=5), 340 mg/m²/sólarhring (n=9), 440 mg/m²/sólarhring (n=7) og 570 mg/m²/sólarhring (n=5). Af 9 sjúklingum með CML í stöðugum fasa og með fyrirliggjandi litningaupplýsingar fengu 4 (44%) fulla litningasvörun og 3 (33%) litningasvörun að hluta við MCyR tíðni af 77%.

Alls hefur 51 barn með nýlega greint og ómeðhöndlað CML í stöðugum fasa verið tekið inn í opna, fjölsetra II. stigs rannsókn á einum hópi (single arm). Sjúklingarnir fengu meðferð með Glivec 340 mg/m²/sólarhring, án hléa ef engar skammtatakmarkandi eiturverkanir komu fram. Meðferð með Glivec leiðir til skjótrar svörunar hjá nýlega greindum börnum með CML og eftir 8 vikna meðferð hafði náðst heildarblóðsvörun (complete haematological response: CHR) hjá 78% þeirra. Háu hlutfalli heildarblóðsvörunar fylgir full litningasvörun (CCyR: complete cytogenetic response) hjá 65%, sem er sambærilegt við árangur hjá fullorðnum. Að auki náðist litningasvörun að hluta (PCyR: partial cytogenetic response) hjá 16%, þar af meiriháttar litningasvörun (MCyR: major cytogenetic response) hjá 81%. Hjá meirihluta sjúklinga sem náðu fullri litningasvörun kom full litningasvörun fram á 3. til 10. mánuði og miðgildi tíma að svörun, skv. Kaplan-Meier mati, er 5,6 mánuðir.

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Glivec hjá öllum undirhópum barna við Filadelffulitnings (bcr-abl yfirfærslu) jákvætt langvarandi kynningahvítblæði (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Klínískar rannsóknir á Ph+ ALL

Nýgreint Ph+ ALL

Í samanburðarrannsókn (ADE10) þar sem imatinib var borið saman við meðferð sem byggðist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) hjá 55 nýgreindum sjúklingum sem voru 55 ára eða eldri, hafði imatinib eitt sér í för með sér marktækt herra hlutfall heildarblóðsvörunar en krabbameinslyfjameðferð (96,3% samanborið við 50%; p=0,0001). Þegar imatinib var notað sem síðasta meðferðarúrræði (salvage therapy) handa sjúklingum sem svöruðu ekki eða illa krabbameinslyfjameðferð, kom fram heildarblóðsvörun hjá 9 sjúklingum (81,8%) af 11. Þessi klínísku áhrif tengdust meiri minnkun bcr-abl umritunar hjá sjúklingum sem fengu imatinib en þeim sem fengu krabbameinslyfjameðferð, eftir 2 vikna meðferð (p= 0,02). Allir sjúklingarnir fengu imatinib og upprætingarmeðferð með krabbameinslyfjum (consolidation chemotherapy) (sjá töflu 4) eftir aðalmeðferð (induction) og bcr-abl umritun var sambærileg hjá báðum hópunum eftir 8 vikur. Eins og ráð var fyrir gert, á grundvelli þess hvernig rannsóknin var hönnuð, sást enginn munur á lengd sjúkdómshlés, lifun án sjúkdómsins eða heildarlifun, enda þótt útkoman væri betri hjá sjúklingum með fulla sameindasvörun og lágmarks sjúkdómshreitur, bæði hvað varðar lengd sjúkdómshlés (p=0,01) og lifun án sjúkdómsins (p=0,02).

Niðurstöður úr hópi 211 sjúklinga með nýgreint Ph+ ALL, í fjórum klínískum rannsóknum án samanburðar (AAU02, ADE04, AJP01 og AUS01) eru í samræmi við niðurstöðurnar sem lýst er hér að framan. Þegar imatinib var notað sem viðbót við meðferð sem byggist á krabbameinslyfjum (chemotherapy induction) (sjá töflu 4) var hlutfall heildarblóðsvörunar 93% (147 af 158 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 90% (19 af 21 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á). Hlutfall fullrar sameindasvörunar var 48% (49 af 102 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á). Lifun án sjúkdóms (disease-free survival [DFS]) og heildarlifun (overall survival [OS]) var alltaf meiri en 1 ár og hafði yfirburði á sögulegan samanburð (DFS p<0,001; OS p< 0,0001) í tveimur rannsóknum (AJP01 og AUS01).

Tafla 4 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi

Rannsókn ADE10	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3, 4, 5; MTX 12 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðing sjúkdómshlés	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., daga 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 klst.), daga 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 klst.) dag 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., daga 22-25, 29-32
Upprætینگarmeðferð I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 klst.), daga 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² til inntöku, daga 1-20
Upprætینگarmeðferð II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-5
Rannsókn AAU02	
Innleiðslumeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., daga 1-3, 15-16; VCR 2 mg heildarskammtur i.v., daga 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., daga 1, 8; Prednison 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² til inntöku, daga 1-28; MTX 15 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, daga 1, 8, 15, 22
Upprætینگarmeðferð (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 klst. i.v. (3 klst.), daga 1-4; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v. daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1; Metylprednisolon 40 mg í mænuvökva, dag 1
Rannsókn ADE04	
Forkaflí	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., daga 3-5; MTX 15 mg í mænuvökva, dag 1
Innleiðslumeðferð I	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; VCR 2 mg i.v., daga 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., daga 6-7, 13-14
Innleiðslumeðferð II	CP 1 g/m ² i.v. (1 klst.), daga 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² til inntöku, daga 26-46
Upprætینگarmeðferð	DEX 10 mg/m ² til inntöku, daga 1-5; Vindesin 3 mg/m ² i.v., dag 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1; Etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 klst.) daga 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), dag 5
Rannsókn AJP01	
Innleiðslumeðferð	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 klst.), dag 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 klst.), daga 1-3; Vincristin 1,3 mg/m ² i.v., daga 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dag til inntöku
Upprætینگarmeðferð	Meðferðir þar sem krabbameinslyf eru gefin til skiptis (alternating chemotherapy course): Háskammtakrabbameinslyfjameðferð með MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, og Ara-C 2 g/m ² i.v. (með 12 klst. millibili), daga 2-3, í 4 meðferðarkafli
Viðhaldsmeðferð	VCR 1,3 g/m ² i.v., dag 1; Prednisolon 60 mg/m ² til inntöku, daga 1-5

Rannsókn AUS01	
Innleiðslu-upprætíngarmeðferð	Ofur-CVAD-skömmtun (hyper-CVAD regimen): CP 300 mg/m ² i.v. (3 klst., með 12 klst. millibili), daga 1-3; Vincristin 2 mg i.v., daga 4, 11; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 klst.), dag 4; DEX 40 mg/sólarhring daga 1-4 og 11-14, til skiptis við MTX 1 g/m ² i.v. (24 klst.), dag 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 klst., með 12 klst. millibili), daga 2-3 (samtals 8 meðferðarlotur)
Viðhaldsmeðferð	VCR 2 mg i.v. mánaðarlega í 13 mánuði; Prednisolon 200 mg til inntöku, 5 daga í mánuði í 13 mánuði
Í öllum meðferðunum voru gefnir sterar til fyrirbyggjandi verkunar hvað varðar miðtaugakerfið.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: metotrexat; 6-MP: 6-mercaptopurin; VM26: Teniposid; VCR: vincristin; IDA: idarubicin; i.v.: í bláæð.	

Börn

Í rannsókn I2301, tóku samtals 93 börn, unglíngar og ungrir fullorðnir sjúklingar (frá 1 til 22 ára) með Ph+ ALL þátt í opinni, fjölsetra, óslembaðri, III. stígs hóprannsókn með raðbundinni (sequential) aðferð, og fengu meðferð með Glivec (340 mg/m²/sólarhring) samhliða öflugri krabbameinslyfjameðferð eftir innleiðslumeðferð. Glivec var gefið með hléum í hópum 1-5, og stóð meðferðin með Glivec lengur og byrjaði fyrr eftir því um hvaða hóp var að ræða; hópur 1 fékk vægustu meðferðina og hópur 5 öflugustu meðferðina með Glivec (í flesta daga og með samfelldri daglegri gjöf Glivec í fyrstu krabbameinslyfjameðferðarlotunni). Samfelld dagleg útsetning fyrir Glivec snemma í meðferðinni samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum í hóp 5 (n=50) lengdi lífun án tilvika í 4 ár (event-free survival [EFS]) samanborið við sögulegan samanburðarhóp (n=120) sjúklinga sem fengu hefðbundna krabbameinslyfjameðferð án Glivec (69,6% samanborið við 31,6%, tilgreint í sömu röð). Áætluð heildarlífur í 4 ár hjá sjúklingum í hóp 5 var 83,6% samanborið við 44,8% hjá sögulegum samanburðarhópi. 20 af 50 (40%) sjúklingum í hóp 5 fengu ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma (haematopoietic stem cell transplant).

Tafla 5 Krabbameinslyfjameðferð samhliða imatinibi í rannsókn I2301

Upprætíngarhluti 1 (3 vikur)	VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 Ifosfamíð (1,8 g/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1-5 MESNA (360 mg/m ² /skammt á 3 klst. fresti, x 8 skammtar/sólarhring, i.v.): dagar 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 6-15 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi I.t. metótrexat (aðlagað að aldri): dagur 1 EINGÖNGU Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 8 og 15
Upprætíngarhluti 2 (3 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagur 1 ARA-C (3 g/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4, i.v.): dagar 2 og 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 4-13 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi
Endurinnleiðsluhluti 1 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8, og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.eíngar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lægsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21

Eflingarhluti 1 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16 og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44
Endurinnleiðsluhluti 2 (3 vikur)	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1, 8 og 15 DAUN (45 mg/m ² /sólarhring í einum skammti [bolus], i.v.): dagar 1 og 2 CPM (250 mg/m ² /skammt á 12 klst. fresti x 4 skammtar, i.v.): dagar 3 og 4 PEG-ASP (2500 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 5-14 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta gildi Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 15 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-7 og 15-21
Eflingarhluti 2 (9 vikur)	Metótrexat (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagar 1 og 15 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2, 3, 16, og 17 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 22 VP-16 (100 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 CPM (300 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 MESNA (150 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 27-36 eða þar til ANC > 1500 eftir lágsta skammt ARA-C (3 g/m ² , á 12 klst. fresti, i.v.): dagar 43 og 44 L-ASP (6000 a.einingar/m ² , i.m.): dagur 44
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 1–4	MTX (5 g/m ² á 24 klst., i.v.): dagur 1 Leucovorin (75 mg/m ² á 36. klst. i.v.; 15 mg/m ² i.v. eða til inntöku á 6 klst. fresti x 6 skammtar)iii: dagar 2 og 3 Þreföld i.t. meðferð (aðlöguð að aldri): dagar 1 og 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 8-28 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 8, 15 og 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dagar 29-33 MESNA i.v. dagar 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dagar 34-43
Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lota 5	Geislun á höfuð (einungis hluti 5) 12 Gy í 8 hlutum fyrir alla sjúklinga sem eru CNS1 og CNS2 við greiningu 18 Gy í 10 hlutum fyrir sjúklinga sem eru CNS3 við greiningu VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 11-56 (Gera skal hlé á 6-MP þá 6-10 sólarhringa sem geislun á höfuð stendur yfir, frá 1. degi 5. lotu. Hefja skal meðferð með 6-MP aftur á 1. degi eftir að geislun á höfuðkúpu lýkur.) Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50

Viðhaldsmeðferð (8-vikna lotur) Lotur 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /sólarhring, i.v.): dagar 1 og 29 DEX (6 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /sólarhring, til inntöku): dagar 1-56 Metótrexat (20 mg/m ² /viku, til inntöku): dagar 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 og 50
--	--

G-CSF = kyrningavaxtarþáttur (granulocyte colony stimulating factor), VP-16 = etoposid, MTX = metótrexat, i.v. = í bláæð, s.c. = undir húð, i.t. = í mænuvökva, i.m. = í vöðva, ARA-C = cytarabin, CPM = cyclofosfamid, VCR = vincristin, DEX = dexametason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-mercaptapurin, E.coli L-ASP = L-asparaginasí, PEG-ASP = PEG asparaginasí, MESNA= 2-mercaptoetan sulfonat natríum, iii= eða þar til MTX þéttni er < 0,1 µM, Gy= Gray

RannsóknAIT07 var fjölsetra, opin, slembuð, II/III stigs rannsókn sem í tóku þátt 128 sjúklingar (1 árs til < 18 ára) sem fengu meðferð með imatinibi samhliða krabbameinslyfjameðferð. Upplýsingar um öryggi úr þessari rannsókn virðast vera í samræmi við upplýsingar um öryggi imatinibs hjá sjúklingum með Ph+ ALL.

Endurkomið/þrálátt Ph+ ALL

Þegar imatinib var notað eitt sér handa sjúklingum með endurkomið/þrálátt Ph+ ALL hafði það í för með sér, hjá þeim 53 af 411 sjúklingum sem unnt var að leggja mat á, að hlutfall blóðsvörunar var 30% (hlutfall heildarblóðsvörunar var 9%) og hlutfall meiriháttar litningasvörunar var 23%. (Haft skal í huga að af 411 sjúklingum fengu 353 meðferð í útvíkkaðri þátttökurannsókn, án þess að grunnupplýsingum um svörun væri safnað saman). Miðgildi tíma að versnun sjúkdóms hjá öllum 411 sjúklingunum með endurkomið/þrálátt Ph+ ALL var á bilinu 2,6 til 3,1 mánuður og miðgildi heildar lifunar hjá þeim 401 sjúklingi sem unnt var að leggja mat á, var á bilinu 4,9 til 9 mánuðir. Svipaðar niðurstöður komu fram við endurgreiningu upplýsinga þannig að einungis voru metnir þeir sjúklingar sem voru 55 ára eða eldri.

Klínískar rannsóknir á MDS/MPD

Reynsla af notkun Glivec við þessari ábendingu er mjög takmörkuð og byggist á blóð- og litningasvörunarhlutföllum. Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir sem sýna fram á klínískan ávinning eða lengri lifun. Í einni opinni, fjölsetra, II. stigs klínískri rannsókn (rannsókn B2225) var lagt mat á Glivec hjá fjölbreytilegu sjúklingaþýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR proteintyrosinkinasa. Í þessari rannsókn tóku þátt 7 sjúklingar með MDS/MPD sem fengu meðferð með 400 mg af Glivec á sólarhring. Þrjú sjúklingar náðu heildarblóðsvörun (CHR) og einn sjúklingur náði blóðsvörun að hluta (PHR). Þegar upphaflega greiningin fór fram höfðu þrjú af fjórum sjúklingum með staðfesta PDGFR endurröðun erfðavísa náð blóðsvörun (2 CHR og 1 PHR). Sjúklingarnir voru á aldrinum 20 til 72 ára.

Gerð var áhorfsskrá (rannsókn L2401) til að safna saman upplýsingum um langtímaöryggi og -verkun hjá sjúklingum með æxli vegna mergfrumnafjölgunar með PDGFR- β endurröðun og sem fengu meðferð með Glivec. Þeir 23 sjúklingar sem skráðir voru fengu Glivec skammta sem voru að miðgildi 264 mg á sólarhring (á bilinu 100 til 400 mg) í að miðgildi 7,2 ár (á bilinu 0,1 til 12,7 ár). Vegna eðlis áhorfsskrárinnar lágu upplýsingar um blóðfræðilegt, frumuerfðafræðilegt og sameindafræðilegt mat fyrir hjá 22, 9 og 17 af þeim 23 sjúklingum sem skráðir voru, tilgreint í sömu röð. Þegar varlega er áætlað að sjúklingar sem ekki liggja fyrir upplýsingar um svari ekki meðferð, kemur fram að heildarblóðsvörun sást hjá 20/23 (87%) sjúklingum, full litningasvörun (CCyR) hjá 9/23 (39,1%) sjúklingum og sameindasvörun (MR) hjá 11/23 (47,8%) sjúklingum, tilgreint í sömu röð. Þegar svörunarhlutfallið er reiknað hjá sjúklingum með að minnsta kosti eitt gilt mat er svörunarhlutfallið fyrir heildarblóðsvörun 20/22 (90,9%), fyrir fulla litningasvörun 9/9 (100%) og fyrir sameindasvörun 11/17 (64,7%).

Í 13 birtum heimildum var greint frá 24 sjúklingum til viðbótar, sem voru með MDS/MPD. Af þeim fékk 21 sjúklingur meðferð með Glivec 400 mg á sólarhring en hinir 3 fengu minni skammta. Hjá 11 sjúklingum greindist PDGFR endurröðun erfðavísa og af þeim náðu 9 CHR og 1 PHR. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 til 79 ára. Uppfærðar upplýsingar vegna 6 sjúklinga af þessum 11 voru birtar nýlega og samkvæmt þeim eru allir sjúklingarnir í sjúkdómshléi hvað varðar litningasvörun (á bilinu 32-38 mánuðir). Í sömu birtu heimild er greint frá upplýsingum úr langtíma eftirfylgni 12 sjúklinga með MDS/MPD með PDGFR endurröðun erfðavísa (5 sjúklingar úr rannsókn B2225). Miðgildi tíma sem þessir sjúklingar höfðu notað Glivec var 47 mánuðir (á bilinu 24 dagar - 60 mánuðir). Hjá 6 sjúklinganna hefur eftirfylgni nú varað í meira en 4 ár. 11 sjúklingar náðu skjótri CHR, þar af voru 10 án allra litningafrávika og samrunaumritanir (fusion transcripts), metið samkvæmt RT-PCR, annaðhvort minnkuðu eða hurfu. Miðgildi þess tíma sem blóð- og litningasvörun hefur varað er 49 mánuðir (á bilinu 19-60) og 47 mánuðir (á bilinu 16-59), tilgreint í sömu röð. Heildarlífur er 65 mánuðir frá greiningu (á bilinu 25-234). Notkun Glivec handa sjúklingum sem ekki eru með yfirfærslu í erfðaeftirbroti (genetic translocation) skilar yfirleitt ekki ávinningi.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með MDS/MPD. Í 4 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með MDS/MPD í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 3 mánaða til 4 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 92,5 til 340 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, litningasvörun og/eða klínískri svörun.

Klínískar rannsóknir á HES/CEL

Gerð var ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (B2225) þar sem notkun Glivec var rannsökuð hjá fjölbreyttu sjúklingapýði með lífshættulega sjúkdóma sem tengjast Abl, Kit eða PDGFR proteintyrosínkinasa. Í þessari rannsókn fengu 14 sjúklingar með HES/CEL meðferð með Glivec 100 til 1.000 mg/sólarhring. Til viðbótar var greint frá 162 sjúklingum með HES/CEL í 35 birtum tilfella greinum (case reports) og tilfella sýrjum (case series), sem fengu Glivec 75 mg til 800 mg á sólarhring. Lagt var mat á litningafrávik hjá 117 sjúklingum af heildarþýðinu sem var 176 sjúklingar. Hjá 61 sjúklingi af þessum 117 sjúklingum greindist FIP1L1-PDGFR α samrunakinasí. Fjórir HES sjúklingar til viðbótar voru FIP1L1-PDGFR α -jákvæðir í 3 öðrum birtum tilfella greinum. Allir sjúklingarnir 65 sem voru FIP1L1-PDGFR α samrunakinasá-jákvæðir náðu CHR er stóð í marga mánuði (á bilinu 1+ til 44+ mánuðir, miðað við þann tíma þegar upplýsingarnar voru birtar). Nýlega voru birtar upplýsingar um að 21 af þessum 65 sjúklingum hafi einnig náð fullkomnu sjúkdómshléi hvað varðar litninga (complete molecular remission), þar sem miðgildi eftirfylgni var 28 mánuðir (á bilinu 13-67 mánuðir). Sjúklingarnir voru á aldrinum 25 til 72 ára. Í tilvikagreinunum greindu rannsakendur að auki frá bata hvað varðar einkenni og aðra óeðlilega vanstarfsemi líffæra. Greint var frá ávinningi hvað varðar hjarta, taugar, húð/undirhúð, öndunarfæri/brjósthol/miðmæti, stoðkerfi/stoðvef/æðar og meltingarfæri.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með HES/CEL. Í 3 birtum heimildum var greint frá 3 sjúklingum með HES og CEL í tengslum við PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum 2 ára til 16 ára og fengu imatinib í skammtinum 300 mg/m² á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 200 til 400 mg á sólarhring. Allir sjúklingar náðu heildarblóðsvörun, fullri litningasvörun og/eða fullri sameindasvörun.

Klínískar rannsóknir á óskurðtæku GIST og/eða GIST með meinvörpum

Gerð var ein II. stigs, opin, slembuð, fjölþjóðarrannsókn án samanburðar hjá sjúklingum með óskurðtækt eða illkynja æxli í stoðvef maga og þarma með meinvörpum (GIST). Í rannsókninni tóku þátt 147 sjúklingar og voru þeir valdir af handahófi þannig að þeir fengu annaðhvort 400 mg eða 600 mg til inntöku einu sinni á sólarhring í allt að 36 mánuði. Sjúklingarnir voru á aldrinum 18 til 83 ára og höfðu verið meinafræðilega greindir með Kit-jákvætt illkynja GIST sem var óskurðtækt og/eða með meinvörpum. Ónæmisvefjaefnafræðiþróf var framkvæmt reglubundið með Kit mótefni (A-4502, kanínu fjöklóna mótsermi, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) samkvæmt greiningu með avidin-biotin-peroxidasakomplex aðferð eftir endurheimt mótefnavaka.

Fyrsta staðfesting verkunar grundvallaðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Æxli urðu að vera mælanleg á að minnsta kosti einum stað sjúkdóms og svörun byggð á skilmerkjum Southwestern Oncology Group (SWOG). Sjá niðurstöður í töflu 6.

Tafla 6 Besta æxlissvörun í rannsókn STIB2222 (GIST)

Besta svörun	Allir skammtar (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
	n (%)	
Fullkomin svörun	1 (0,7)	
Svörun að hluta	98 (66,7)	
Sjúkdómur stöðugur	23 (15,6)	
Versnun á sjúkdómi	18 (12,2)	
Ekki metanlegt	5 (3,4)	
Óþekkt	2 (1,4)	

Enginn munur var á svörunarhlutföllum milli skammtahópanna tveggja. Marktækur fjöldi sjúklinga, sem var með stöðugan sjúkdóm þegar milligreining var gerð, náði svörun að hluta með lengri meðferð (miðgildi eftirfylgni var 31 mánuður). Miðgildi tíma þar til svörun kom fram var 13 vikur (95% CI: 12-23). Miðgildi tíma til meðferðarbrests hjá sjúklingum sem höfðu svarað meðferð var 122 vikur (95% CI: 106-147) en hjá þýðinu öllu var þetta gildi 84 vikur (95% CI: 71-109). Miðgildi heildar lifunar hefur ekki náðst. Kaplan-Meier mat á lifun eftir 36 mánaða eftirfylgni er 68%.

Í tveimur klínískum rannsóknum (rannsókn B2222 og millihópsrannsókn S0033) var sólarhringsskammtur Glivec aukinn í 800 mg hjá sjúklingum sem voru með versnandi sjúkdóm við minni sólarhringsskammtana 400 mg eða 600 mg. Sólarhringsskammturinn var aukinn í 800 mg hjá alls 103 sjúklingum; hjá 6 sjúklingum kom fram svörun að hluta og hjá 21 sjúklingi varð sjúkdómurinn stöðugur eftir skammtaaukningu þannig að heildar klínískur ávinningur var 26%. Samkvæmt fyrirliggjandi upplýsingum um öryggi virðist skammtaaukning í 800 mg á sólarhring, hjá sjúklingum með versnandi sjúkdóm við minni sólarhringsskammtana 400 mg eða 600 mg, ekki hafa áhrif á öryggi Glivec.

Klínískar rannsóknir á viðbótarmeðferð við GIST

Viðbótarmeðferð með Glivec var rannsökuð í fjölsetra, tvíblindri, langtíma, III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (Z9001) sem í tóku þátt 773 sjúklingar. Sjúklingarnir voru á aldrinum 18 til 91 árs. Sjúklingarnir sem tóku þátt voru með vefjafræðilega greiningu á GIST æxli (primary) sem tjáir Kit prótein samkvæmt ónæmismælingum, og stærð æxlis ≥ 3 cm þar sem það er breiðast og GIST æxlið hefur verið fjarlægð að fullu, innan 14-70 daga fyrir skráningu. Eftir brottnám GIST æxlis var sjúklingunum slembiraðað í tvo hópa, annars vegar Glivec 400 mg/sólarhring eða samsvarandi lyfleysu í eitt ár.

Megin endapunktur rannsóknarinnar var lifun án endurkomu æxlis, skilgreint sem tímabilið frá þeim degi þegar slembiröðunin fór fram til þess dags sem æxli kom aftur fram eða viðkomandi lést af hvaða orsök sem var.

Glivec lengdi lifun án endurkomu æxlis marktækt, þar sem 75% sjúklinganna höfðu ekki fengið æxli aftur eftir 38 mánuði í hópnum sem fékk Glivec, samanborið við 20 mánuði í hópnum sem fékk lyfleysu (95% CI: [30-ekki ákvarðanlegt]; [14-ekki ákvarðanlegt], tilgreint í sömu röð); (áhættuhlutfall = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Hætta á endurkomu æxlis minnkaði því um u.þ.b. 89% samanborið við lyfleysu (áhættuhlutfall = 0,113 [0,049-0,264]).

Lagt var afturvirk mat á hættu á endurkomu æxlis hjá sjúklingum eftir brottnám upphaflega GIST æxlisins með skurðaðgerð, á grundvelli eftirtalinna þátta sem hafa áhrif á horfur: æxlistærðar, mítósustuðul, staðsetningar æxlisins. Upplýsingar um mítósustuðul lágu fyrir hjá 556 af 713 einstaklingum sem ætlunin var að meðhöndla (intention-to-treat [ITT]). Niðurstöður greininga á undirhópum samkvæmt áhættuflokkun NIH (United States National Institutes of Health) og AFIP (Armed Forces Institute of Pathology) eru tilgreindar í töflu 7. Enginn ávinningur kom fram hjá hópunum sem voru í lítilli áhættu eða mjög lítilli áhættu. Enginn heildarávinningur fyrir lifun hefur komið fram.

Tafla 7 Samantekt á greiningu Z9001 rannsóknarinnar á lifun án endurkomu æxlis samkvæmt áhættuflokkun NIH og AFIP

Mæli- kvarði áhættu	Áhættustig	% sjúklinga	Fjöldi tilvika/fjöldi sjúklinga	Heildar áhættuhlutfall (95%CI)*	Hlutfall lifunar án endurkomu æxlis (%)	
					12 mánuðir	24 mánuðir
					Glivec samanborið við lyfleysu	Glivec samanborið við lyfleysu
NIH	Lágt	29,5	0/86 samanborið við 2/90	E.Á.	100 samanborið við 98,7	100 samanborið við 95,5
	Í meðallagi hátt	25,7	4/75 samanborið við 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 samanborið við 94,8	97,8 samanborið við 89,5
	Hátt	44,8	21/140 samanborið við 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 samanborið við 64,0	80,7 samanborið við 46,6
AFIP	Mjög lágt	20,7	0/52 samanborið við 2/63	E.Á.	100 samanborið við 98,1	100 samanborið við 93,0
	Lágt	25,0	2/70 samanborið við 0/69	E.Á.	100 samanborið við 100	97,8 samanborið við 100
	Í meðallagi hátt	24,6	2/70 samanborið við 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 samanborið við 90,8	97,9 samanborið við 73,3
	Hátt	29,7	16/84 samanborið við 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 samanborið við 56,1	79,9 samanborið við 41,5

* Heildareftirfylgnitímabil; E.Á. – Ekki ákvarðanlegt

Í annarri fjölsetra, opinni III. stigs rannsókn (SSG XVIII/AIO) var borin saman meðferð með 400 mg/sólarhring af Glivec í 12 mánuði og 36 mánuði hjá sjúklingum eftir að GIST æxlið hafði verið fjarlægt með skurðaðgerð og eitt af eftirfarandi: þvermál æxlis > 5 cm og kjarnadeiling > 5/50 HPF (high power field); eða þvermál æxlis > 10 cm og einhverja kjarnadeilingu eða æxli af hvaða stærð sem er með kjarnadeilingu > 10/50 HPF eða æxli sem rofnað hafa inn í kviðarhol (peritoneal cavity). Samtals 397 sjúklingar voru samþykktir og þeim slembiraðað í rannsóknina (199 sjúklingar í 12 mánaða hópinn og 198 sjúklingar í 36 mánaða hópinn), miðgildi aldurs var 61 ár (á bilinu 22 til 84 ár). Miðgildi tíma sem sjúklingunum var fylgt eftir var 54 mánuðir (frá því að slembiröðun fór fram og að lokadagsetningu), þar sem samtals 83 mánuðir liðu frá því að fyrsta sjúklingnum var slembiraðað og að lokadagsetningu.

Megin endapunktur rannsóknarinnar var lifun án endurkomu æxlis, skilgreint sem tímabilið frá þeim degi þegar slembiröðunin fór fram til þess dags sem æxli kom aftur fram eða viðkomandi lést af hvaða orsök sem var.

Meðferð með Glivec í 36 mánuði lengdi lifun án endurkomu æxlis marktækt samanborið við meðferð með Glivec í 12 mánuði (heildaráhættuhlutfall = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (tafla 8, mynd 1).

Auk þess lengdi þrjátíu og sex (36) mánaða meðferð með Glivec marktækt heildarlifun samanborið við 12 mánaða meðferð með Glivec (áhættuhlutfall = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (tafla 8, mynd 2).

Lengri meðferðartími (> 36 mánuðir) getur seinkað frekari endurkomu æxlis. Hinsvegar eru áhrif þessarar niðurstöðu á heildarlifun enn óþekkt.

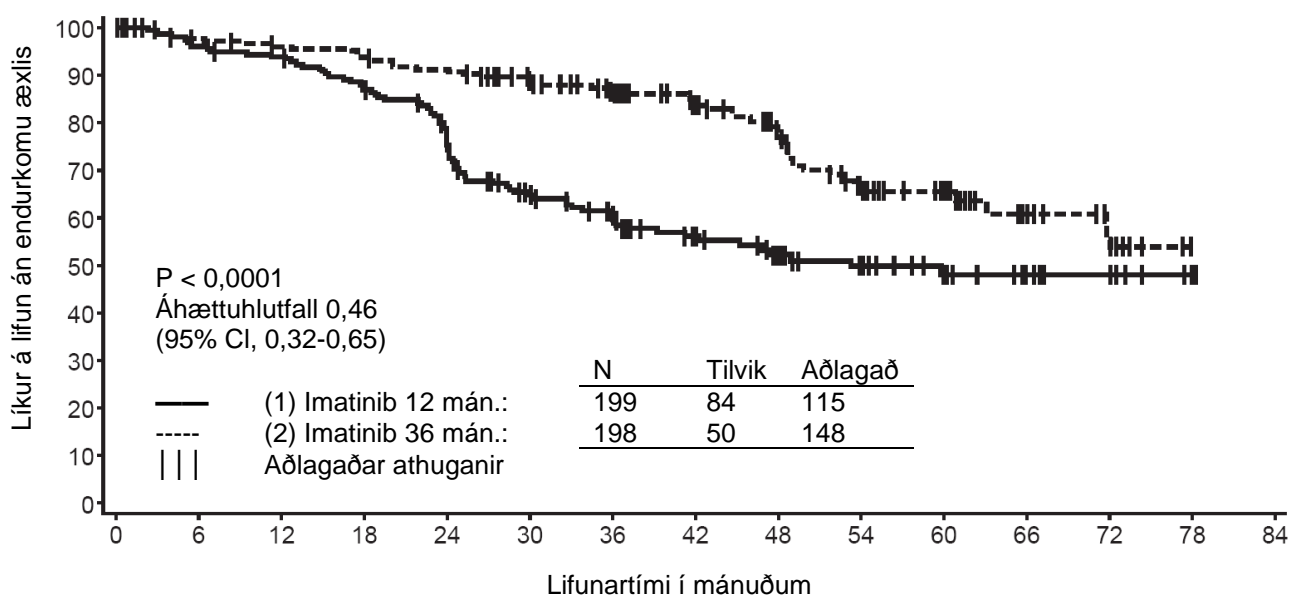
Heildarfjöldi dauðsfalla var 25 hjá þeim sem fengu meðferð í 12 mánuði og 12 hjá þeim sem fengu meðferð í 36 mánuði.

Meðferð með imatinibi í 36 mánuði hafði yfirburði yfir meðferð í 12 mánuði í ITT greiningunni, þ.e. sem tekur til heildarþýðisins í rannsókninni. Í ráðgerðri greiningu á undirhópum eftir gerð stökkbreytingar var áhættuhlutfall fyrir lifun án endurkomu æxlis fyrir 36 mánaða meðferð hjá sjúklingum með stökkbreytingar í táknröð (exon) 11 var 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Ekki er hægt að fá niðurstöður fyrir aðra sjaldgæfari undirhópa stökkbreytinga vegna fárra tilvika sem komu fyrir.

Tafla 8 Meðferð með Glivec í 12 mánuði og 36 mánuði (SSGXVIII/AIO Rannsókn)

Lifun án endurkomu æxlis	12-mánaða	36-mánaða
	meðferðarhópurinn	meðferðarhópurinn
	%(CI)	%(CI)
12 mánuðir	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mánuðir	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mánuðir	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mánuðir	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mánuðir	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Lifun		
36 mánuðir	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mánuðir	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mánuðir	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

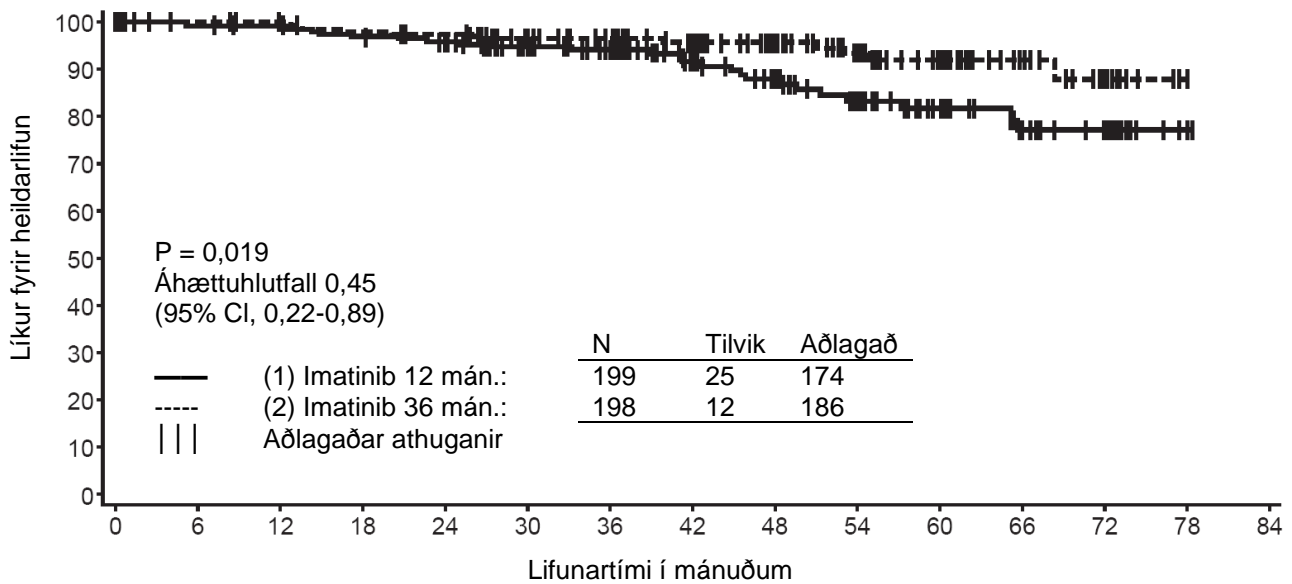
Mynd 1 Kaplan-Meier áætlun fyrir megin endapunktinn sem var lifun án endurkomu æxlis (ITT þýði)



Í áhættu : Tilvik

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2:84 0:84
 (2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:29 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0:50

Mynd 2 Kaplan-Meier áætlun fyrir heildarlifun (ITT þýði)



Í áhættu : Tilvik

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með c-Kit jákvætt GIST. Í 7 birtum heimildum var greint frá 17 sjúklingum með GIST (með eða án Kit og PDGFR stökkbreytinga) Sjúklingarnir voru á aldrinum 8 til 18 ára og fengu imatinib sem viðbótarmeðferð og við meinvörpum í skömmtum á bilinu 300 til 800 mg á sólarhring. Upplýsingar sem staðfestu c-kit eða PDGFR stökkbreytingar skorti hjá meirihluta barna sem fengu meðferð við GIST, sem gæti hafa leitt til óráðinnar klínískrar útkomu.

Klínískar rannsóknir á DFSP

Fram fór ein opin, fjölsetra, II. stigs klínísk rannsókn (rannsókn B2225) sem í tóku þátt 12 sjúklingar með DFSP, sem fengu meðferð með Glivec 800 mg á sólarhring. DFSP sjúklingarnir voru á aldrinum 23 til 75 ára, þeir voru með DFSP með meinvörpum, staðbundið endurkomið eftir brotnám með skurðaðgerð og ekki talið viðráðanlegt með frekari skurðaðgerðum þegar sjúklingurinn hóf þátttöku í rannsókninni. Grundvallarstaðfesting á verkun byggðist á hlutlægu svörunarhlutfalli. Af 12 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni kom fram svörun hjá 9 þeirra, hjá 1 þeirra kom fram fullkomin svörun og hjá 8 þeirra kom fram svörun að hluta. Hjá 3 sjúklinganna sem sýndu svörun að hluta til tókst síðan að vinna bug á sjúkdómnum með skurðaðgerð. Miðgildi meðferðarlengdar í rannsókn B2225 var 6,2 mánuðir og lengsta meðferðin var 24,3 mánuðir. Greint var frá 6 DFSP sjúklingum til viðbótar, á aldrinum 18 mánaða til 49 ára, sem fengu meðferð með Glivec, í 5 birtum tilfellosgreinum. Fullorðnu sjúklingarnir sem greint var frá í birtum heimildum fengu annaðhvort 400 mg (4 tilvik) eða 800 mg (1 tilvik) af Glivec á sólarhring. Svörun kom fram hjá 5 sjúklingum, fullkomin svörun hjá 3 sjúklingum og svörun að hluta til hjá 2 sjúklingum. Miðgildi meðferðarlengdar í birtum heimildum var á bilinu 4 vikur til meira en 20 mánuðir. Yfirfærslan (translocation) (t(17:22)[(q22;q13)] eða erfðavísisafurð þess var til staðar hjá nær öllum þeim sem svöruðu meðferð með Glivec.

Ekki hafa verið gerðar neinar samanburðarrannsóknir hjá börnum með DFSP. Í 3 birtum heimildum var greint frá 5 sjúklingum með DFSP og PDGFR endurröðun erfðavísa. Sjúklingarnir voru á aldrinum nýfæddir til 14 ára og fengu imatinib í skammtinum 50 mg á sólarhring eða í skömmtum á bilinu 400 til 520 mg/m² á sólarhring. Allir sjúklingar náðu svörun að hluta og/eða fullri svörun.

5.2 Lyfjahlvörf

Lyfjahlvörf Glivec

Lyfjahlvörf Glivec hafa verið metin á skammtabilinu 25 til 1.000 mg. Lyfjahlvörf í plasma voru greind á degi 1 og annaðhvort á degi 7 eða degi 28, en þá hafði plasmabéttni náð jafnvægi.

Frásög

Nýting (absolute bioavailability) imatinibs er að meðaltali 98%. Mikill breytileiki var á AUC gildum imatinibs í plasma milli sjúklinga eftir skammt til inntöku. Þegar imatinib var gefið með fituríkri máltíð dró aðeins óverulega úr frásogi (11% minnkun á C_{max} og lenging á t_{max} um 1,5 klst.) með smávægilegri minnkun á AUC (7,4%), samanborið við fastandi aðstæður. Áhrif fyrri maga- og þarmaskurðaðgerða á frásög lyfsins hafa ekki verið rannsökuð.

Dreifing

Við þéttni imatinibs sem skiptir klínísku máli var um 95% bundið plasmapróteinum, grundvallað á *in vitro* rannsóknum, einkum albumini og alfa-sýru-glykópróteini, með litla bindingu við lipoprótein.

Umbrot

Aðalumbrotsefni í blóðrás manna er N-metýlsvipta piperazinafleiðan sem sýnir svipaða *in vitro* virkni og lyfið sjálf. AUC í plasma fyrir þetta umbrotsefni var einungis 16% af AUC fyrir imatinib. Binding N-metýlsvipta umbrotsefnisins við prótein í plasma er svipuð og fyrir móðurefnið.

Imatinib og N-metýlsvipta umbrotsefnið svöruðu samanlagt til 65% af geislavirkninni í blóðrás ($AUC_{(0-48 \text{ klst.})}$). Það sem eftir er af geislavirkninni í blóðrás eru mörg minni umbrotsefni.

In vitro niðurstöður sýndu að CYP3A4 var helsta P450 ensímið í mönnum sem hafði í för með sér umbrot á imatinibi. Af mörgum lyfjum sem hugsanlega eru notuð samhliða (paracetamol, aciclovir, allopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, fluconazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) sýndu einungis erytromycin (IC_{50} 50 μ M) og fluconazol (IC_{50} 118 μ M) hömlun á umbrotum imatinibs sem gæti haft klínísku þýðingu.

In vitro var sýnt fram á að imatinib væri samkeppnishemill markhvarfefna CYP2C9, CYP2D6 og CYP3A4/5. K_i gildi í lifrarfrymisögnum manna voru 27, 7,5 og 7,9 μ mól/l, tilgreint í sömu röð. Hámarksþéttni imatinibs í plasma sjúklinga er 2-4 μ mól/l og þar af leiðandi er hömlun á CYP2D6 og/eða CYP3A4/5 miðluðum umbrotum möguleg við samhliða notkun annarra lyfja. Imatinib truflaði ekki umbreytingu 5-fluorouracils, en hamlaði umbrotum paclitaxels vegna samkeppnishömlunar við CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Þetta K_i gildi er mun hærra en plasmabéttni imatinibs sem búist er við hjá sjúklingum og þar af leiðandi er ekki gert ráð fyrir milliverkunum við samhliða notkun annaðhvort 5-fluorouracils eða paclitaxels og imatinibs.

Brotthvarf

Á grundvelli endurheimtra efnasambanda eftir inntöku 14 C-merkts skammts af imatinibi til inntöku, skiluðu um 81% af skammtinum sér innan 7 daga í hægðum (68% af skammti) og þvagi (13% af skammti). Óbreytt imatinib var 25% af skammti (5% í þvagi, 20% í hægðum), afgangurinn er umbrotsefni.

Lyfjahvörf í plasma

Eftir inntöku hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var $t_{1/2}$ um 18 klst. sem bendir til að skömmtun einu sinni á sólarhring sé hæfileg. Aukningin á meðalgildi AUC með stækkandi skammti var línuleg og í réttu hlutfalli við skammt á bilinu 25-1.000 mg af imatinibi eftir inntöku. Engin breyting varð á lyfjahvörfum imatinibs við endurtekna skammta og uppsöfnun var 1,5-2,5 föld við jafnvægi þegar gefinn var einn skammtur á sólarhring.

Lyfjahvörf hjá GIST sjúklingum

Útsetning við jafnvægi hjá sjúklingum með GIST var 1,5 sinnum meiri en fram kom hjá CML sjúklingum við sama skammt (400 mg á sólarhring). Á grundvelli bráðabirgða þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá GIST sjúklingum reyndust þrjár breytur (albumin, WBC og bilirubin) hafa tölfræðilega marktæk tengsl við lyfjahvörf imatinibs. Minnkuð gildi albumins höfðu í för með sér minnkaða úthreinsun (CL/f) sem og hærra gildi WBC leiddu til þess að CL/f minnkaði. Hins vegar eru þessi tengsl ekki nægilega mikil til að breyta þurfi skömmtum. Hjá þessum sjúklingahópi gætu meinvörp í lifur hugsanlega leitt til skertrar lifrarstarfsemi og minnkaðra umbrota.

Lyfjahvörf sjúklingahópa

Á grundvelli þýðisgreiningar á lyfjahvörfum hjá CML sjúklingum hafði aldur lítills háttar áhrif á dreifingarrúmmál (12% aukning hjá sjúklingum > 65 ára). Ekki er litið svo á að breyting þessi sé klínískt marktæk. Áhrif líkamsþyngdar á úthreinsun imatinibs eru með þeim hætti að fyrir sjúkling sem er 50 kg að þyngd er búist við að úthreinsun sé að meðaltali 8,5 l/klst., en sé sjúklingur 100 kg eykst úthreinsunin í 11,8 l/klst. Ekki er talið að þessar breytingar séu það miklar að þær kalli á breytingar skammta á grundvelli líkamsþyngdar. Kynferði hefur engin áhrif á lyfjahvörf imatinibs.

Lyfjahvörf hjá börnum

Eins og hjá fullorðnum sjúklingum frásogaðist imatinib hratt eftir inntöku hjá börnum í bæði I. stigs og II. stigs rannsóknum. Skammtar hjá börnum sem nema 260 og 340 mg/m²/sólarhring náðu svipaðri útsetningu hlutfallslega og 400 mg og 600 mg skammtar handa fullorðnum sjúklingum. Samanburður AUC₍₀₋₂₄₎ á degi 8 og degi 1 við 340 mg/m²/sólarhring skammta leiddi í ljós 1,7 falda uppsöfnun lyfsins eftir endurtekna skammta einu sinni á dag.

Samkvæmt samantekinni greiningu á lyfjahvörfum hjá börnum með blóðsjúkdóma (CML, Ph+ ALL eða aðra blóðsjúkdóma sem meðhöndlaðir eru með imatinibi), eykst úthreinsun imatinibs með auknu líkamsþyngd. Eftir að leiðrétt hafði verið fyrir áhrifum líkamsþyngdar, höfðu aðrir lýðfræðilegir þættir svo sem aldur, líkamsþyngd og líkamsþyngdarstuðull (BMI) ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir imatinibi. Greiningin staðfesti að útsetning fyrir imatinibi hjá börnum sem fá 260 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 400 mg einu sinni á sólarhring) eða 340 mg/m² einu sinni á sólarhring (ekki meira en 600 mg einu sinni á sólarhring) var svipuð og hjá fullorðnum sjúklingum sem fengu 400 mg eða 600 mg af imatinibi einu sinni á sólarhring.

Skert líffærastarfsemi

Imatinib og umbrotsefni þess skiljast ekki út um nýru í magni sem máli skiptir. Svo virðist sem útsetning fyrir imatinibi í plasma sé meiri hjá sjúklingum með vægt og í meðallagi skerta nýrnastarfsemi en hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. Aukningin er um það bil 1,5 til 2-föld, sem jafngildir 1,5-faldri hækkun AGP í plasma, en imatinib er mikið bundið AGP. Úthreinsun óbundins imatinibs er líklega svipuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og hjá þeim sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi, því útskilnaður um nýru er einungis óverulegur þáttur í brotthvarfi imatinibs (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Enda þótt niðurstöður úr greiningu á lyfjahvörfum sýndu umtalsverðan mun frá einum einstaklingi til annars, jókst meðaltalsútsetning fyrir imatinibi ekki við ýmis stig skertrar lifrarstarfsemi, samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2, 4.4 og 4.8).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískt öryggi imatinibs var metið hjá rottum, hundum, öpum og kaninum.

Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sýndu litlar til í meðallagi miklar breytingar á blóðmynd hjá rottum, hundum og öpum, sem og breytingar á beinmerg hjá rottum og hundum.

Marklíffærið hjá rottum og hundum var lifrin. Væg til í meðallagi mikil aukning transaminasa og smávægileg lækkun á kólesteróli, þríglýseríðum, heildar próteinum og albumini sáust hjá báðum tegundunum. Engar vefjameinafræðilegar breytingar sáust í rottulifur. Alvarlegar eiturverkanir á lifur komu fram hjá hundum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða hækkunar á lifrarentímum, drep í lifrarfrumum, drep í gallrás og vefjaauka í gallrás.

Eiturverkanir á nýru sáust hjá öpum sem fengu 2 vikna meðferð og var um að ræða staðbundna steinefnaútfellingu og útvíkkun á nýrnarpíplum og drep í píplum. Hækkað blóðnitur (BUN) og hækkað kreatínin sást í nokkrum dýranna. Í 13 vikna rannsókn á rottum kom fram ofvöxtur á breytiþekju (transitional epithelium) nýrnavartanna og ofvöxtur í þvagblöðru við skammta ≥ 6 mg/kg án breytinga á sermis- eða þvaggildum. Við langvarandi meðferð með imatinibi sást aukning á tíðni tækifærissýkinga.

Í 39 vikna rannsókn á öpum var ekkert NOAEL (no observed adverse effect level/mörk þess að engar aukaverkanir finnast) staðfest við lægstu skammtana 15 mg/kg, u.þ.b. einn þriðji af 800 mg hámarks-skammti handa mönnum, byggt á líkamsyfirborði. Meðferðin leiddi til versunar á almennt bældum malaríusýkingum hjá þessum dýrum.

Talið var að imatinib hefði ekki eiturverkanir á erfðafni þegar það var prófað í *in vitro* bakteríufrumuprófi (Ames próf), í *in vitro* spendýrafrumuprófi (eítillfrumuæxli músa) og *in vivo* smákjarnaprófi í rottum. Staðfest var í *in vitro* spendýrafrumuprófi fyrir imatinib að það hefur eiturverkanir á erfðafni (eggjastokkar kínahamstra) hvað varðar litningaskemmdir við örvuð umbrot (metabolic activation). Tvö milliefni í framleiðsluferlinu, sem eru einnig til staðar í fullbúnu lyfinu, eru jákvæð í stökkbreytingaprófi Ames. Annað af þessum milliefnum er einnig jákvætt í eítillfrumuæxlaprófi músa.

Í frjósemirannsókn hjá karlkyns rottum sem fengu lyfið í 70 daga fyrir mökun minnkaði þyngd eistna og eistalýppna og hlutfall hreyfanlegra sáðfrumna þegar gefinn var skammturinn 60 mg/kg, sem er u.þ.b. jafngilt stærsta ráðlögðum 800 mg/sólarhring skammti, byggt á líkamsyfirborði. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg. Lítil til í meðallagi mikil minnkun á sæðismyndun sást einnig hjá hundum við inntöku skammta ≥ 30 mg/kg. Þegar kvenkyns rottur fengu lyfið í 14 daga fyrir mökun og fram að 6. degi meðgöngu sáust engin áhrif á mökun eða fjölda dýra með fangi. Hjá kvenkyns rottum komu fram marktækt fleiri fósturlát eftir hreiðrun og fækkun lifandi fóstura við 60 mg/kg skammta. Þetta sást ekki við skammta ≤ 20 mg/kg.

Í rannsókn á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum þar sem lyfið var gefið til inntöku kom fram rauð útferð frá legi hjá hópnum sem fékk 45 mg/kg/sólarhring á annaðhvort 14. eða 15. degi meðgöngu. Við sama skammt jókst fjöldi unga sem fæddust dauðir, sem og þeirra sem drepast frá 0. til 4. dags eftir fæðingu. Hjá F₁ afkvæmunum, við sama skammt, minnkaði meðaltal líkamsþyngdar frá fæðingu til aflífunar og fjöldi gota sem ná viðmiðum fyrir aðskilnað forhúðar frá slímhúðinni (preputial separation) var lítilllega minnkaður. Ekki komu fram áhrif á frjósemi F₁ en fósturvisnun (resorption) jókst og lífvænlegum fósturum fækkaði við 45 mg/kg/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) fyrir bæði móðurdýrin og F₁ kynslóðina var 15 mg/kg/sólarhring (fjórðungur af 800 mg hámarksskammti fyrir menn).

Imatinib olli fósturskemmdum þegar það var gefið á tímabili líffæramyndunar hjá rottum við skammta ≥ 100 mg/kg sem er u.þ.b. jafnt stærsta ráðlögðum 800 mg/sólarhring skammti, á grundvelli líkamsyfirborðs. Fósturskemmdirnar eru útheili (exencephaly) eða heilahaul, vöntun/minnkun á ennisbeini og vöntun á hvirfilbeini. Þessi áhrif sáust ekki við skammta ≤ 30 mg/kg.

Engin ný marklíffæri komu fram í rannsókninni á eiturverkunum á þroska hjá ungum rottum (dagur 10 til 70 eftir got) með tilliti til þekktra marklíffæra hjá fullorðnum rottum. Í rannsókninni á eiturverkunum hjá ungvíði komu fram áhrif á vöxt, seinkun á opnun legganga og seinkun kynþroska (preputial separation) við 0,3 til 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m². Að auki kom fram aukin dánartíðni hjá ungum dýrum (í kringum þann tíma sem þau hættu á spena) við um það bil 2 falda meðalútsetningu hjá börnum við hæsta ráðlagðan skammt sem er 340 mg/m².

Í 2 ára rotturannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum leiddi gjöf imatinibs í skömmtunum 15, 30 og 60 mg/kg/dag til tölfraðilega marktækt styttri ævilengdar hjá karldýrum við 60 mg/kg/dag og hjá kvendýrum við ≥ 30 mg/kg/dag. Vefjameinafræðileg skoðun á dauðum dýrum leiddi í ljós að hjartavöðvakvilli (hjá báðum kynjum), langvarandi versnandi nýrnakvilli (kvendýr) og totuæxli í forhúð voru helstu orsakir dauða eða grundvöllur aflifunar. Marklíffæri hvað æxlisbreytingar varðar voru nýru, þvagblaðra, þvagrás, forhúðar- og snípkirtill (preputial and clitoral gland), mjógirni, kalkkirtlar, nýrnahettur og kirtlafrír hluti maga.

Totuæxli/krabbamein í forhúðar-/snípkirtli sáust við skammta sem voru 30 mg/kg/dag eða stærri, sem jafngildir um það bil 0,5 faldri eða 0,3 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð, og 0,4 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 15 mg/kg/dag. Kirtilæxli/krabbamein í nýrum, totuæxli í þvagblöðru og þvagrás, kirtilkrabbamein í mjógirni, kirtilæxli í kalkkirtlum, góðkynja og illkynja mergæxli í nýrnahettum og totuæxli/krabbamein í kirtlafríum hluta maga, sáust við 60 mg/kg/dag, sem jafngildir um það bil 1,7 til 1 faldri daglegri útsetningu hjá mönnum (á grundvelli AUC) við 400 mg/sólarhring eða 800 mg/sólarhring, tilgreint í sömu röð og 1,2 faldri daglegri útsetningu hjá börnum (á grundvelli AUC) við 340 mg/m²/sólarhring. NOEL (no observed effect level/mörk þess að engin verkun sést) var 30 mg/kg/dag.

Ekki hefur enn verið leitt í ljós hver sé orsök þessara niðurstaðna úr rannsóknum á krabbameinsvaldandi eiginleikum hjá rottum og ekki hefur heldur verið leitt í ljós hvort þær skipta máli fyrir menn.

Vefjabreytingar, aðrar en æxli, sem ekki höfðu sést í fyrri forklínískum rannsóknum, voru í hjarta og æðakerfi, brisi, innkirtlalíffærum og tönnum. Meðal mikilvægustu breytinganna eru ofstækkun hjarta og hjartavíkkun sem leiðir til einkenna hjartabilunar hjá sumum dýrum.

Virka efnið imatinib hefur í för með sér áhættu fyrir lífríki lífvera í setlögum (sediment organisms).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:
Örkristölluð sellulósa
Crospovidon
Hýprómellósa
Magnesíumsterat
Vatnsfrí kísilkvoða

Töfluhúð:
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)
Macrogol
Talkúm
Hýprómellósa

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

Geymið við lægri hita en 30°C.

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

PVC/álþynnur.
Pakkningar með 20, 60, 120 eða 180 filmuhúðuðum töflum.

PVDC/álþynnur.
Pakkningar með 60, 120 eða 180 filmuhúðuðum töflum.

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

PVDC/álþynnur.
Pakkningar með 10, 30 eða 90 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/01/198/007
EU/1/01/198/008
EU/1/01/198/011
EU/1/01/198/012
EU/1/01/198/014
EU/1/01/198/015
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

EU/1/01/198/009
EU/1/01/198/010
EU/1/01/198/013

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. nóvember 2001.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. nóvember 2006.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90420 Nürnberg
Þýskaland

Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rúmenía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að framkvæma áhorfsskráningu þar sem safnað er saman upplýsingum um verkun og öryggi hjá börnum með nýlega greint Fíladelfíulitnings jákvætt brátt eitilfrumuhvítblæði (Ph+ acute lymphoblastic leukaemia) (ALL) á krabbameinslyfjameðferð + imatinib ± HSCT. Leggja skal fram endanlega rannsóknarskýrslu.	23/06/2023

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Glivec 100 mg hörð hylki
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur imatinib 100 mg (sem mesilat).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

24 hörð hylki
48 hörð hylki
96 hörð hylki
120 hörð hylki
180 hörð hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/198/002	24 hylki
EU/1/01/198/003	48 hylki
EU/1/01/198/004	96 hylki
EU/1/01/198/005	120 hylki
EU/1/01/198/006	180 hylki

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Glivec 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Glivec 100 mg hylki
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur imatinib 100 mg (sem mesilat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

20 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
120 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 30°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/198/007	20 töflur (PVC/álþynnur)
EU/1/01/198/008	60 töflur (PVC/álþynnur)
EU/1/01/198/011	120 töflur (PVC/álþynnur)
EU/1/01/198/012	180 töflur (PVC/álþynnur)
EU/1/01/198/014	60 töflur (PVDC/álþynnur)
EU/1/01/198/015	120 töflur (PVDC/álþynnur)
EU/1/01/198/016	180 töflur (PVDC/álþynnur)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Glivec 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Glivec 100 mg töflur
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur
imatinib

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur imatinib 400 mg (sem mesilat).

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
90 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku. Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Notið einungis samkvæmt fyrirmælum læknis.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/01/198/009	10 töflur
EU/1/01/198/010	30 töflur
EU/1/01/198/013	90 töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Glivec 400 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Glivec 400 mg töflur
imatinib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Novartis Europharm Limited

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Glivec 100 mg hörð hylki imatinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Glivec og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Glivec
3. Hvernig nota á Glivec
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Glivec
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Glivec og við hverju það er notað

Glivec er lyf sem inniheldur virkt efni sem kallast imatinib. Við neðangreinda sjúkdóma hemur þetta lyf vöxt óeðlilegra frumna. Þar á meðal eru nokkrar gerðir af krabbameini.

Glivec er til meðferðar hjá fullorðnum og börnum við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvítra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnu kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.
- **Fíladelfíulitnings-jákvæðu bráðu eitilfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eitilfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eitilfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna.

Glivec er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumnafjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Æxli í uppistöðuvef maga og þarma (GIST).** GIST er krabbamein í maga og þörmum. Það kemur upp vegna óhefts frumuvaxtar í stoðvef þessara líffæra.
- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar vexti þessara frumna.

Hér eftir verða skammstafanirnar notaðar þegar fjallað er um þessa sjúkdóma í fylgiseðlinum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Glivec verkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað skal leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Glivec

Einungis læknir með reynslu af lyfjum til meðferðar við blóðkrabbameinum eða æxlum mun ávísa Glivec.

Fara skal nákvæmlega eftir öllum fyrirmælum læknisins, jafnvel þótt þau séu frábrugðin almennu upplýsingunum í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Glivec

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir imatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við um þig **skaltu láta lækinn vita án þess að nota Glivec.**

Ef þú telur að þú kunnir að vera með ofnæmi en ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Glivec er notað:

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrar-, nýrna- eða hjartasjúkdóm.
- ef þú ert að nota lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Glivec gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Glivec er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við **skal láta lækinn vita áður en byrjað er að nota Glivec.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Glivec stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólarvarnstuðli (SPF). Þessar varúðarráðstafanir eiga einnig við um börn.

Meðan á meðferð með Glivec stendur skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú þyngist hratt. Glivec getur valdið því að vatn safnast fyrir í líkamanum (veruleg vökvasöfnun).

Á meðan þú notar Glivec mun lækningin fylgjast reglulega með því hvort lyfið virkar. Einnig verður fylgst reglulega með blóðhag og þyngd þann tíma sem Glivec er notað.

Börn og unglingar

Glivec er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Glivec handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Glivec stækki hægar en eðlilegt er. Lækningin mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknunum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Glivec

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúrulyf (svo sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni, St. John's wort]). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Glivec. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Glivec, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Glivec. Glivec getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

Láttu lækningin vita ef þú notar lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningunum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Glivec á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Lækningin mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Glivec á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Glivec stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Glivec er ráðlagt að ráðfæra sig við lækningin.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir sundli eða syfju eða fengið þokusýn við notkun þessa lyfs. Ef þetta kemur fyrir máttu hvorki aka né nota nokkur tæki eða vélar fyrr en þetta er liðið hjá.

3. Hvernig nota á Glivec

Lækningin hefur ávísað Glivec vegna þess að þú ert með alvarlegan sjúkdóm. Glivec getur hjálpað til í baráttunni við sjúkdóminn.

Notið lyfið hinsvegar alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Það er mikilvægt að nota lyfið í þann tíma sem lækningin eða lyfjafræðingurinn segir til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða lyfjafræðingi.

Ekki hætta að nota Glivec nema samkvæmt ráðleggingum lækningisins. Ef þú getur ekki notað lyfið eins og lækningin gaf fyrirmæli um eða þér finnst þú ekki þurfa það lengur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækningin.

Hve mikið á að nota af Glivec

Notkun handa fullorðnum

Lækningin ákveður nákvæmlega hve mörg hylki af Glivec á að nota.

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er annaðhvort 400 mg eða 600 mg, en það fer eftir ástandi þínu:
 - **400 mg**, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring.
 - **600 mg**, en þá eru tekin 6 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við GIST:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring.

Í samræmi við meðferðarsvörun er hugsanlegt að lækurinn ávísi stærri eða minni skammti við CML og GIST. Ef sólarhringsskammturinn er 800 mg (8 hylki) skal taka 4 hylki að morgni og 4 hylki að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg, en þá eru tekin 6 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg, en þá er tekið eitt hylki **einu sinni** á sólarhring. Vera má að lækurinn auki skammtinn í 400 mg, en þá eru tekin 4 hylki **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring (8 hylki), en þá eru tekin 4 hylki að morgni og 4 hylki að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum

Lækurinn ákveður hve mörg hylki af Glivec á að gefa barninu. Magn Glivec fer eftir ástandi barnsins, líkamsþyngd og hæð. Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annaðhvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Glivec

- **Taka á Glivec inn með mat.** Það hjálpar til við að vernda þig gegn magavandamálum þegar þú notar Glivec.
- **Gleypið hylkin í heilu lagi með stóru glasi af vatni.** Hvorki má opna hylkin né brjóta þau nema ekki sé með góðu móti unnt að gleypa þau (t.d. þegar um börn er að ræða).
- Ef þú getur ekki gleypst hylkin, getur þú opnað þau og hellt duftinu út í glas af venjulegu vatni eða glas af eplasafa.
- Þungaðar konur og konur sem geta orðið þungaðar eiga, þegar þær opna hylkin, að meðhöndla innihaldið af varúð til þess að forðast snertingu við húð og augu sem og innöndun. Hendur skal þvo strax og hylkin hafa verið opnuð.

Hve lengi á að nota Glivec

Haltu áfram að nota Glivec á hverjum degi eins lengi og lækurinn segir til um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Glivec en mælt er fyrir um

Hafa skal tafarlaust samband við lækurinn ef óvart hafa verið tekin inn of mörg hylki. Verið getur að veita þurfi læknishjálp. Hafðu umbúðirnar utan af lyfinu með þér.

Ef gleymist að taka Glivec

- Ef þú gleymir einum skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef hinsvegar er næstum kominn tími á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Haltu síðan áfram að nota lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru yfirleitt vægar eða í meðallagi miklar.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) **eða algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hröð þyngdaraukning. Glivec getur valdið því að vatn safnist fyrir í líkamanum (alvarleg vökvasöfnun).
- Einkenni um sýkingu, til dæmis hiti, mikill kuldahrollur, særindi í hálsi eða sár í munni. Glivec getur fækkað hvítum blóðkornum svo þú verður útsettari fyrir sýkingum.
- Óvæntar blæðingar eða marblettir (án þess að þú hafir meitt þig).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) **eða mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur (einkenni hjartasjúkdóms).
- Hósti, öndunarerfiðleikar eða sársaukafull öndun (einkenni lungnasjúkdóms).
- Svimi, sundl eða yfirlið (einkenni lágs blóðþrýstings).
- Ógleði ásamt lystarleysi, dökkleitt þvag, gul húð eða augu (einkenni lifrarsjúkdóms).
- Útbrot, húðroði ásamt blöðrum á vörum, augum, húð eða í munni, húðflögnun, hiti, rauður eða fjólublár blettahúðþroti, kláði, sviði, útbrot með grafrarbólum (einkenni húðkvilla).
- Miklir kviðverkir, blóðug uppköst, blóðugar hægðir eða blóð í þvagi, svartar hægðir (einkenni meltingarfærasjúkdóms).
- Mikil minnkun þvagmyndunar, þorsti (einkenni nýrnasjúkdóms).
- Ógleði ásamt niðurgangi og uppköstum, kviðverkir eða hiti (einkenni garnasjúkdóms).
- Mikill höfuðverkur, máttleysi eða lömum í útlimum eða andliti, talerfiðleikar, skyndilegt meðvitundarleysi (einkenni um sjúkdóm í taugakerfinu svo sem blæðingar eða þroti innan höfuðkúpu/heila).
- Húðfölví, þreyta og mæði ásamt dökkleitu þvagi (einkenni of fárra rauðra blóðkorna).
- Verkur í augum eða versnun sjónar, blæðing í augum.
- Verkir í beinum eða liðum (einkenni beindreps).
- Blöðrun á húð eða slímhúð (einkenni blöðrusóttar).
- Dofi eða kuldi í tàm og fingrum (einkenni æðakrampaheilkennis).
- Skyndileg bólga og roði í húð (einkenni húðsýkingar sem kallast húðbeðsbólga).
- Heyrnarskerðing.
- Vöðvamáttleysi og vöðvakrampar ásamt óeðlilegum hjartslætti (merki um breytingar á kalíummagni í blóði).
- Mar.
- Kviðverkir ásamt ógleði.
- Vöðvakrampar ásamt hita, rauðbrúnt þvag, verkur eða máttleysi í vöðvum (einkenni vöðvakvilla).
- Grindarholsværkir stundum ásamt ógleði og uppköstum, ásamt óvæntum blæðingum frá leggöngum, sundl eða yfirlið vegna lækkaðs blóðþrýstings (einkenni sjúkdóms í eggjastokkum eða legi).
- Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, þreyta og/eða óþægindi í liðum í tengslum við óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (t.d. mikið magn kalíums, þvagsýru og kalsíums og lítið magn fosfórs í blóði).
- Blóðtappar í smáum æðum (segaöræðakvilli).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gulnun húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra ofnæmisviðbragða).
- Langvarandi nýrnabilun.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.**

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur eða þreyta.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur eða meltingartruflun.
- Útbrot.
- Vöðvakrampar eða lið-, vöðva- eða beinverkir meðan á meðferð með Glivec stendur eða eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.
- Þroti svo sem á ökklum og þrútin augu.
- Þyngdaraukning.

Ef einhverjar þessara aukaverk ana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lystarleysi, þyngdartap eða breytingar á bragðskyni.
- Sundl eða slappleiki.
- Svefntruflanir (svefnleysi).
- Útferð úr auga ásamt kláða, roða og þrota (tárubólga), aukin taramyndun eða þokusýn.
- Blóðnasir.
- Kviðverkir eða þaninn kviður, vindgangur, brjóstsviði eða hægðatregða.
- Kláði.
- Óeðlilegt hárlós eða hárbýnning.
- Dofi í höndum eða fótum.
- Munnangur.
- Liðverkir ásamt þrota.
- Munnþurrkur, húðþurrkur eða augnþurrkur.
- Minnkað eða aukið húðskyn.
- Hitakóf, kuldahrollur eða nætursviti.

Ef einhverjar þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Sársaukafullir rauðir hnúðar í húð, verkur í húð, húðroði (bólga í fituvef undir húð)
- Hósti, nefrennsli eða stífla, þungslí eða verkur þegar þrýst er á svæðið ofan við augun eða til hliðar við nefið, stíflað nef, hnerri, særindi í hálsi, ásamt höfuðverk eða ekki (einkenni sýkingar í efri öndunarvegi).
- Verulegur höfuðverkur, lýsir sér með stingandi verk eða þungum æðaslætti, yfirleitt öðru megin í höfðinu og oft ásamt ógleði, uppköstum og viðkvæmni fyrir ljósi eða hljóði (einkenni mígrenis).
- Flensulík einkenni (inflúensa).
- Verkur eða sviði við þvaglát, hækkaður líkamshiti, verkur í nára eða á mjaðmagrindarsvæði, rauð- eða brúnleitt eða skýjað þvag (einkenni þvagfærasýkingar).
- Verkur og þroti í liðum (einkenni liðverkja).
- Stöðug depurð og áhugaleysi sem kemur í veg fyrir að þú getir sinnt venjulegum athöfnum þínum (einkenni þunglyndis).
- Kvíðatilfinning og áhyggjur ásamt líkamlegum einkennum svo sem þungum hjartslætti, aukinni svitamyndun, skjálfta, munnþurrki (einkenni kvíða).
- Syfja/svefnhöfgi/mikill svefn.
- Titrandi eða skjálfandi hreyfingar (skjálfti).
- Skert minni.
- Yfirþyrmandi þörf fyrir að hreyfa fæturna (fótaáeirð).
- Að heyra hljóð (t.d. sónn, suð) sem ekkert utanaðkomandi veldur (eyrnasuða).
- Hár blóðþrýstingur.
- Ropi.
- Þroti í vörum.
- Erfiðleikar við að kyngja.
- Aukin svitamyndun.
- Mislitun húðar.
- Brothættar neglur.
- Rauðir nabbar eða hvítar bólur umhverfis hársrætur, hugsanlega ásamt verk, kláða eða sviða (einkenni bólgu í hársökkjum, kallast einnig hárslíðursbólga).
- Húðútbrot ásamt húðflögnun (skinnflagningsbólga).
- Brjóstastækkun (getur komið fyrir hjá körlum eða konum).
- Seyðingur og/eða þungslatilfinning í eistum eða neðri hluta kviðs, verkur við þvaglát, kynmök eða sáðlát, blóð í þvagi (einkenni bjúgs í eistum).
- Vangeta til að ná eða halda reðurspennu (getuleysi).
- Miklar eða óreglulegar tíðablæðingar.
- Erfiðleikar við að ná/viðhalda kynörvun.
- Minnkuð kynhvöt.
- Verkur í geirvörtu.
- Almenn vanlíðan (lasleiki).
- Veirusýking, svo sem frunsa.
- Verkur í neðri hluta baks vegna nýrnasjúkdóms.
- Aukin tíðni þvagláta.
- Aukin matarlyst.
- Verkur eða sviði í efri hluta kviðarhols og eða brjósti (brjóstsviði), ógleði, uppköst, sýrubakflæði, seddutilfinning og uppþemba, svartur litur á hægðum (einkenni magasárs).
- Stífleiki í liðum og vöðvum.
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofuprófum.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ringlun.
- Mislitun nagla.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blöðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglingum.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita**.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Glivec

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP.
- Geymið við lægri hita en 30°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota pakkningu sem er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Glivec inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinibmesilat. Hvert Glivec hylki inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, magnesíumsterat og vatnsfrí kísilkvoða. Hylkisskelin inniheldur gelatínu, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172) og títantvíoxíð (E171). Merkiblekið inniheldur rautt járnnoxíð (E172) og shellac.

Lýsing á útliti Glivec og pakkningastærðir

Glivec 100 mg hylki eru appelsínugul til gráappelsínugul, auðkennd „NVR SI“. Þau innihalda hvítt til gult duft.

Lyfið er í pakkningum með 24, 48, 96, 120 eða 180 hylkjum en ekki er víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rúmenía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur

imatinib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Glivec og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Glivec
3. Hvernig nota á Glivec
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Glivec
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Glivec og við hverju það er notað

Glivec er lyf sem inniheldur virkt efni sem kallast imatinib. Við neðangreinda sjúkdóma hemur þetta lyf vöxt óeðlilegra frumna. Þar á meðal eru nokkrar gerðir af krabbameini.

Glivec er til meðferðar hjá fullorðnum og börnum við:

- **Langvinnu kyrningahvítblæði (CML).** Hvítblæði er krabbamein hvíttra blóðkorna. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Langvinnu kyrningahvítblæði er tegund hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast kyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust.
- **Fíladelphíulitnings-jákvæðu bráðu eítílfrumuhvítblæði (Ph-jákvætt ALL).** Hvítblæði er krabbamein í hvítum blóðkornum. Þessar hvítfrumur hjálpa yfirleitt líkamanum að berjast gegn sýkingu. Brátt eítílfrumuhvítblæði er sérstök gerð hvítblæðis þar sem ákveðnar óeðlilegar hvítfrumur (sem nefnast eítílkímfrumur) fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna.

Glivec er einnig til meðferðar hjá fullorðnum við:

- **Mergrangvaxtarsjúkdómum/mergfrumnafjölgunarsjúkdómum (myelodysplastic/myeloproliferative diseases [MDS/MPD]).** Þetta er hópur blóðsjúkdóma þar sem sumar blóðfrumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Rauðkyrningagagersheilkenni (HES) og/eða langvarandi rauðkyrningahvítblæði (CEL).** Þetta eru blóðsjúkdómar þar sem ákveðnar blóðfrumur (sem kallast rauðkyrningar) byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar fjölgun þessara frumna hjá ákveðnum undirhópum sjúkdómanna.
- **Æxli í uppistöðuvef maga og þarma (GIST).** GIST er krabbamein í maga og þörmum. Það kemur upp vegna óhefts frumuvaxtar í stoðvef þessara líffæra.
- **Gnúpahúðbandvefssarkmeini (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]).** DFSP er krabbamein í vef undir húðinni, þar sem sumar frumur byrja að fjölga sér stjórnlaust. Glivec hamlar vexti þessara frumna.

Hér eftir verða skammstafanirnar notaðar þegar fjallað er um þessa sjúkdóma í fylgiseðlinum.

Ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig Glivec verkar eða hvers vegna þessu lyfi hefur verið ávísað skal leita til læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota Glivec

Einungis læknir með reynslu af lyfjum til meðferðar við blóðkrabbameinum eða æxlum mun ávísa Glivec.

Fara skal nákvæmlega eftir öllum fyrirmælum læknisins, jafnvel þótt þau séu frábrugðin almennu upplýsingunum í þessum fylgiseðli.

Ekki má nota Glivec

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir imatinibi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þetta á við um þig **skaltu láta lækinn vita án þess að nota Glivec.**

Ef þú telur að þú kunnir að vera með ofnæmi en ert ekki viss, skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Glivec er notað:

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrar-, nýrna- eða hjartasjúkdóm.
- ef þú ert að nota lyfið levotyroxin vegna þess að skjaldkirtillinn hefur verið fjarlægður.
- ef þú hefur einhvern tíma fengið eða gætir núna verið með lifrabólgu B sýkingu. Þetta er vegna þess að Glivec gæti endurvirkjað lifrabólgu B sýkingu, sem getur í sumum tilvikum orðið banvæn. Áður en meðferð er hafin mun lækinn skoða sjúklinga vandlega með tilliti til einkenna sýkingarinnar.
- ef þú færð marbletti, blæðingar, hita, þreytu og ringlun á meðan Glivec er notað skaltu hafa samband við lækinn. Þetta geta verið einkenni um skemmdir í æðum sem kallast segaöræðakvilli.

Ef eitthvað af þessu á við **skal láta lækinn vita áður en byrjað er að nota Glivec.**

Þú getur orðið viðkvæmari fyrir sól meðan á meðferð með Glivec stendur. Það er mikilvægt að hylja húðsvæði sem eru berskjölduð fyrir sól og nota sólarvörn með háum sólarvarnstuðli (SPF). Þessar varúðarráðstafanir eiga einnig við um börn.

Meðan á meðferð með Glivec stendur skaltu láta lækinn tafarlaust vita ef þú þyngist hratt. Glivec getur valdið því að vatn safnast fyrir í líkamanum (veruleg vökvasöfnun).

Á meðan þú notar Glivec mun lækningin fylgjast reglulega með því hvort lyfið virkar. Einnig verður fylgst reglulega með blóðhag og þyngd þann tíma sem Glivec er notað.

Börn og unglingar

Glivec er einnig ætlað til meðferðar hjá börnum með CML. Engin reynsla er af notkun Glivec handa börnum yngri en 2 ára sem eru með CML. Takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með Ph-jákvætt ALL og mjög takmörkuð reynsla er af meðferð hjá börnum með MDS/MPD, DFSP, GIST og HES/CEL.

Verið getur að sum börn og unglingar sem taka Glivec stækki hægar en eðlilegt er. Lækningin mun fylgjast með vextinum í reglulegum heimsóknnum til hans.

Notkun annarra lyfja samhliða Glivec

Látið lækningin eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar með talið lyf sem fengin eru án lyfseðils (svo sem paracetamol) og einnig náttúrulyf (svo sem jóhannesarjurt [jónsmessurunni, St. John's wort]). Við samhliða notkun geta sum lyf haft áhrif á verkun Glivec. Þau geta aukið eða dregið úr verkun Glivec, valdið meiri aukaverkunum eða dregið úr árangri meðferðar með Glivec. Glivec getur haft sömu áhrif á sum önnur lyf.

Láttu lækningin vita ef þú notar lyf sem koma í veg fyrir myndun blóðtappa.

Meðganga, brjóstagiöf og frjósemi

- Við meðgöngu, brjóstagiöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækningunum áður en lyfið er notað.
- Ekki er ráðlagt að nota Glivec á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til því það getur skaðað fóstrið. Lækningin mun ræða við þig um hugsanlega áhættu við notkun Glivec á meðgöngu.
- Konum sem gætu orðið þungaðar er ráðlagt að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Glivec stendur og í 15 daga eftir að meðferð lýkur því það getur verið skaðlegt fyrir barnið.
- Sjúklingum sem hafa áhyggjur af frjósemi sinni meðan þeir eru á meðferð með Glivec er ráðlagt að ráðfæra sig við lækningin.

Akstur og notkun véla

Þú getur fundið fyrir sundli eða syfju eða fengið þokusýn við notkun þessa lyfs. Ef þetta kemur fyrir máttu hvorki aka né nota nokkur tæki eða vélar fyrr en þetta er liðið hjá.

3. Hvernig nota á Glivec

Lækningin hefur ávísað Glivec vegna þess að þú ert með alvarlegan sjúkdóm. Glivec getur hjálpað til í baráttunni við sjúkdóminn.

Notið lyfið hinsvegar alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Það er mikilvægt að nota lyfið í þann tíma sem lækningin eða lyfjafræðingurinn segir til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningunum eða lyfjafræðingi.

Ekki hætta að nota Glivec nema samkvæmt ráðleggingum lækningisins. Ef þú getur ekki notað lyfið eins og lækningin gaf fyrirmæli um eða þér finnst þú ekki þurfa það lengur, skaltu tafarlaust hafa samband við lækningin.

Hve mikið á að nota af Glivec

Notkun handa fullorðnum

Lækningin ákveður nákvæmlega hve margar töflur af Glivec á að nota.

- **Ef þú ert í meðferð við CML:**
Venjulegur upphafsskammtur er annaðhvort **400 mg** eða **600 mg einu sinni** á sólarhring, en það fer eftir ástandi þínu.
- **Ef þú ert í meðferð við GIST:**
Upphafsskammturinn er 400 mg **einu sinni** á sólarhring.

Í samræmi við meðferðarsvörun er hugsanlegt að lækurinn ávísi stærri eða minni skammti við CML og GIST. Ef sólarhringsskammturinn er 800 mg, skal taka 400 mg að morgni og 400 mg að kvöldi.

- **Ef þú ert í meðferð við Ph-jákvæðu ALL:**
Upphafsskammturinn er 600 mg **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við MDS/MPD:**
Upphafsskammturinn er 400 mg **einu sinni** á sólarhring.
- **Ef þú ert í meðferð við HES/CEL:**
Upphafsskammturinn er 100 mg **einu sinni** á sólarhring. Vera má að lækurinn auki skammtinn í 400 mg **einu sinni** á sólarhring, eftir því hver svörun við meðferðinni er.
- **Ef þú ert í meðferð við DFSP:**
Skammturinn er 800 mg á sólarhring, en þá eru tekin 400 mg að morgni og 400 mg að kvöldi.

400 mg skammt má taka annað hvort sem eina 400 mg töflu eða fjórar 100 mg töflur.
600 mg skammt á að taka sem eina 400 mg töflu plús tvær 100 mg töflur.

Notkun handa börnum og unglungum

Lækurinn ákveður hve margar töflur af Glivec á að gefa barninu. Magn Glivec fer eftir ástandi barnsins, líkamspýngd og hæð. Heildarskammtur á sólarhring handa börnum má ekki fara yfir 800 mg við meðferð við CML og 600 mg við meðferð við Ph-jákvæðu ALL. Meðferðina má annaðhvort gefa sem einn skammt einu sinni á sólarhring eða að skipta skammtinum í tvennt (helming skammtsins að morgni og hinn helming skammtsins að kvöldi).

Hvenær og hvernig á að nota Glivec

- **Taka á Glivec inn með mat.** Það hjálpar til við að vernda þig gegn magavandamálum þegar þú notar Glivec.
- **Gleypið töflurnar í heilu lagi með stóru glasi af vatni.**

Ef þú getur ekki gleypst töflurnar má leysa þær upp í glasi með venjulegu vatni eða eplasafa:

- Notið um það bil 50 ml fyrir hverja 100 mg töflu eða 200 ml fyrir hverja 400 mg töflu.
- Hrærið í með skeið þar til töflurnar eru alveg uppleystar.
- Þegar taflan er uppleyst skal drekka allan vökvann úr glasinu strax. Leifar af uppleystum töflum geta verið eftir í glasinu.

Hve lengi á að nota Glivec

Haltu áfram að nota Glivec á hverjum degi eins lengi og lækurinn segir til um.

Ef tekinn er stærri skammtur af Glivec en mælt er fyrir um

Hafa skal **tafarlaust** samband við lækurinn ef óvart hafa verið teknar inn of margar töflur. Verið getur að veita þurfi lækishjálp. Hafðu umbúðirnar utan af lyfinu með þér.

Ef gleymist að taka Glivec

- Ef þú gleymir einum skammti skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Ef hinsvegar er næstum kominn tími á næsta skammt, skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist.
- Haltu síðan áfram að nota lyfið eins og venjulega.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Þær eru yfirleitt vægar eða í meðallagi miklar.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) **eða algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hröð þyngdaraukning. Glivec getur valdið því að vatn safnist fyrir í líkamanum (alvarleg vökvasöfnun).
- Einkenni um sýkingu, til dæmis hiti, mikill kuldahrollur, særindi í hálsi eða sár í munni. Glivec getur fækkað hvítum blóðkornum svo þú verður útsettari fyrir sýkingum.
- Óvæntar blæðingar eða marblettir (án þess að þú hafir meitt þig).

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum) **eða mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Brjóstverkur, óreglulegur hjartsláttur (einkenni hjartasjúkdóms).
- Hósti, öndunarerfiðleikar eða sársaukafull öndun (einkenni lungnasjúkdóms).
- Svimi, sundl eða yfirlið (einkenni lágs blóðþrýstings).
- Ógleði ásamt lystarleysi, dökkleitt þvag, gul húð eða augu (einkenni lifrarsjúkdóms).
- Útbrot, húðroði ásamt blöðrum á vörum, augum, húð eða í munni, húðflögnun, hiti, rauður eða fjólublár blettahúðþroti, kláði, sviði, útbrot með grafrarbólum (einkenni húðkvilla).
- Miklir kviðverkir, blóðug uppköst, blóðugar hægðir eða blóð í þvagi, svartar hægðir (einkenni meltingarfærasjúkdóms).
- Mikil minnkun þvagmyndunar, þorsti (einkenni nýrnasjúkdóms).
- Ógleði ásamt niðurgangi og uppköstum, kviðverkir eða hiti (einkenni garnasjúkdóms).
- Mikill höfuðverkur, máttleysi eða lömum í útlimum eða andliti, talerfiðleikar, skyndilegt meðvitundarleysi (einkenni um sjúkdóm í taugakerfinu svo sem blæðingar eða þroti innan höfuðkúpu/heila).
- Húðfölví, þreyta og mæði ásamt dökkleitu þvagi (einkenni of fárra rauðra blóðkorna).
- Verkur í augum eða versnun sjónar, blæðing í augum.
- Verkir í beinum eða liðum (einkenni beindreps).
- Blöðrun á húð eða slímhúð (einkenni blöðrusóttar).
- Dofi eða kuldi í tàm og fingrum (einkenni æðakrampaheilkennis).
- Skyndileg bólga og roði í húð (einkenni húðsýkingar sem kallast húðbeðsbólga).
- Heyrnarskerðing.
- Vöðvamáttleysi og vöðvakrampar ásamt óeðlilegum hjartslætti (merki um breytingar á kalíummagni í blóði).
- Mar.
- Kviðverkir ásamt ógleði.
- Vöðvakrampar ásamt hita, rauðbrúnt þvag, verkur eða máttleysi í vöðvum (einkenni vöðvakvilla).
- Grindarholsverkir stundum ásamt ógleði og uppköstum, ásamt óvæntum blæðingum frá leggöngum, sundl eða yfirlið vegna lækkaðs blóðþrýstings (einkenni sjúkdóms í eggjastokkum eða legi).
- Ógleði, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, þreyta og/eða óþægindi í liðum í tengslum við óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknum (t.d. mikið magn kalíums, þvagsýru og kalsíums og lítið magn fosfórs í blóði).
- Blóðtappar í smáum æðum (segaöræðakvilli).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Sambland af útbreiddum alvarlegum útbrotum, ógleði, hita, miklu magni af ákveðnum hvítum blóðkornum eða gulnun húðar eða augna (einkenni gulu) ásamt mæði, verk/óþægindum fyrir brjósti, verulega minnkuðu þvagmagni og þorsta o.s.frv. (einkenni meðferðartengdra ofnæmisviðbragða).
- Langvarandi nýrnabilun.
- Endurkoma (endurvirkjun) lifrabólgu B sýkingar ef þú hefur áður verið með lifrabólgu B (sýking í lifur).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig **skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.**

Aðrar aukaverkanir geta verið:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur eða þreyta.
- Ógleði, uppköst, niðurgangur eða meltingartruflun.
- Útbrot.
- Vöðvakrampar eða lið-, vöðva- eða beinverkir meðan á meðferð með Glivec stendur eða eftir að meðferð með Glivec hefur verið hætt.
- Þroti svo sem á ökklum og þrútin augu.
- Þyngdaraukning.

Ef einhverjar þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Lystarleysi, þyngdartap eða breytingar á bragðskyni.
- Sundl eða slappleiki.
- Svefntruflanir (svefnleysi).
- Útferð úr auga ásamt kláða, roða og þrota (tárubólga), aukin taramyndun eða þokusýn.
- Blóðnasir.
- Kviðverkir eða þaninn kviður, vindgangur, brjóstsviði eða hægðatregða.
- Kláði.
- Óeðlilegt hárlós eða hárbynning.
- Dofi í höndum eða fótum.
- Munnangur.
- Liðverkir ásamt þrota.
- Munnþurrkur, húðþurrkur eða augnþurrkur.
- Minnkað eða aukið húðskyn.
- Hitakóf, kuldahrollur eða nætursviti.

Ef einhverjar þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Sársaukafullir rauðir hnúðar í húð, verkur í húð, húðroði (bólga í fituvef undir húð)
- Hósti, nefrennsli eða stífla, þungslí eða verkur þegar þrýst er á svæðið ofan við augun eða til hliðar við nefið, stíflað nef, hnerri, særindi í hálsi, ásamt höfuðverk eða ekki (einkenni sýkingar í efri öndunarvegi).
- Verulegur höfuðverkur, lýsir sér með stingandi verk eða þungum æðaslætti, yfirleitt öðru megin í höfðinu og oft ásamt ógleði, uppköstum og viðkvæmni fyrir ljósi eða hljóði (einkenni mígrenis).
- Flensulík einkenni (inflúensa).
- Verkur eða sviði við þvaglát, hækkaður líkamshiti, verkur í nára eða á mjaðmagrindarsvæði, rauð- eða brúnleitt eða skýjað þvag (einkenni þvagfærasýkingar).
- Verkur og þroti í liðum (einkenni liðverkja).
- Stöðug depurð og áhugaleysi sem kemur í veg fyrir að þú getir sinnt venjulegum athöfnum þínum (einkenni þunglyndis).
- Kvíðatilfinning og áhyggjur ásamt líkamlegum einkennum svo sem þungum hjartslætti, aukinni svitamyndun, skjálfta, munnþurrki (einkenni kvíða).
- Syfja/svefnhöfgi/mikill svefn.
- Titrandi eða skjálfandi hreyfingar (skjálfti).
- Skert minni.
- Yfirþyrmandi þörf fyrir að hreyfa fæturna (fótaáeirð).
- Að heyra hljóð (t.d. sónn, suð) sem ekkert utanaðkomandi veldur (eyrnasuða).
- Hár blóðþrýstingur.
- Ropi.
- Þroti í vörum.
- Erfiðleikar við að kyngja.
- Aukin svitamyndun.
- Mislitun húðar.
- Brothættar neglur.
- Rauðir nabbar eða hvítar bólur umhverfis hársrætur, hugsanlega ásamt verk, kláða eða sviða (einkenni bólgu í hársökkjum, kallast einnig hárslíðursbólga).
- Húðútbrot ásamt húðflögnun (skinnflagningsbólga).
- Brjóstastækkun (getur komið fyrir hjá körlum eða konum).
- Seyðingur og/eða þungslatilfinning í eistum eða neðri hluta kviðs, verkur við þvaglát, kynmök eða sáðlát, blóð í þvagi (einkenni bjúgs í eistum).
- Vangeta til að ná eða halda reðurspennu (getuleysi).
- Miklar eða óreglulegar tíðablæðingar.
- Erfiðleikar við að ná/viðhalda kynörvun.
- Minnkuð kynhvöt.
- Verkur í geirvörtu.
- Almenn vanlíðan (lasleiki).
- Veirusýking, svo sem frunsa.
- Verkur í neðri hluta baks vegna nýrnasjúkdóms.
- Aukin tíðni þvagláta.
- Aukin matarlyst.
- Verkur eða sviði í efri hluta kviðarhols og eða brjósti (brjóstsviði), ógleði, uppköst, sýrubakflæði, seddutilfinning og uppþemba, svartur litur á hægðum (einkenni magasárs).
- Stífleiki í liðum og vöðvum.
- Óeðlilegar niðurstöður úr rannsóknastofuprófum.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skal láta lækinn vita.**

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ringlun.
- Mislitun nagla.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- Roði og/eða þroti í lófum og iljum sem getur fylgt náladofi og sviðatilfinning.
- Sársaukafullar vefjaskemmdir í húð og/eða blöðrumyndun.
- Hægari vöxtur hjá börnum og unglíngum.

Ef einhver þessara aukaverkana hefur veruleg áhrif **skalt láta lækinn vita**.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Glivec

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP.
- Geymsluhiti
 - Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur: Geymið við lægri hita en 30°C.
 - Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur: Geymið við lægri hita en 25°C.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.
- Ekki skal nota pakkningu sem er skemmd eða ber merki þess að átt hafi verið við hana.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Glivec inniheldur

- Virka innihaldsefnið er imatinibmesilat.
 - Hver 100 mg Glivec tafla inniheldur 100 mg af imatinibi (sem mesilat).
 - Hver 400 mg Glivec tafla inniheldur 400 mg af imatinibi (sem mesilat).
- Önnur innihaldsefni eru örkristölluð sellulósa, crospovidon, hýprómellósa, magnesíumsterat og vatnsfrí kísilkvoða.
- Filmuhúðin er úr rauðu járnóxíði (E172), gulu járnóxíði (E172), macrogoli, talkúmi og hýprómellósu.

Lýsing á útliti Glivec og pakkningastærðir

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkgular til brúnleitar-appelsínugular kringlóttar töflur. Þær eru auðkenndar með „NVR“ á annarri hliðinni og „SA“ og með deiliskoru á hinni hliðinni.

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur eru dökkgular til brúnleitar-appelsínugular sporöskjulaga töflur. Þær eru auðkenndar með „glivec“ á annarri hliðinni.

Glivec 100 mg filmuhúðaðar töflur eru í pakkningum með 20, 60, 120 eða 180 töflum.

Glivec 400 mg filmuhúðaðar töflur eru í pakkningum með 10, 30 eða 90 töflum.

Ekki er víst að allar þessar pakkningar séu fáanlegar.

Markaðsleyfishafi

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Írland

Framleiðandi

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slóvenía

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir imatinib eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Í ljósi fyrirliggjandi upplýsinga um spikfellsbólgu (panniculitis) og byggt á hugsanlegum áhrifum af völdum lyfjaflokksins, telur PRAC að sýnt hafi verið fram á orsakatengsl á milli imatinibs og spikfellsbólgu (þ.m.t. þrimlaroða (erythema nodosum)). PRAC telur að breyta eigi lyfjaupplýsingum lyfja sem innihalda imatinib í samræmi við þetta.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir imatinib telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu, sem inniheldur imatinib, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfisins skuli breytt.