

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glivec 100 mg filmtabletta

Glivec 400 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Glivec 100 mg filmtabletta

100 mg imatinibet tartalmaz (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

Glivec 400 mg filmtabletta

400 mg imatinibet tartalmaz (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Glivec 100 mg filmtabletta

Nagyon sötét narancssárga vagy barnás narancssárga, egyik oldalán „NVR” jelöléssel, másik oldalán „SA” jelöléssel és bemetszéssel ellátott kerek filmtabletta.

Glivec 400 mg filmtabletta

Nagyon sötét citromsárga vagy barnás narancssárga ovális, mindkét oldalán domború felületű, metszett élű filmtabletta. Egyik oldalán „400” mélynyomású jelzéssel, másik oldalán bemetszéssel van ellátva, valamint „SL” jelöléssel a bemetszés mindkét oldalán.

A filmtabletta egyenlő adagokra osztható.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Glivec terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma- (BCR-ABL-) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció első vonalbeli kezelésként nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa-interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- relabáló vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR- (*platelet-derived growth factor receptor*) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőttek kezelése.
- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

A Glivec hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

A Glivec alkalmazása javallott:

- felnőttek esetén Kit- (CD117-) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) kezelésére.
- olyan felnőtt betegek adjuváns kezelésére a Kit- (CD117-) pozitív gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) reszekcióját követően, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint relabáló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtetre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermek, illetve serdülőkorú betegeknél a Glivec hatásosságát az alábbiak határozzák meg: CML-ben a teljes hematológiai és citogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és citogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőtteknél az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulásmentes túlélés. PDGFR-génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek Glivec-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy hosszabb túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát – a betegségtől függően – a hematológiai malignitások vagy malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

A 400 mg-ostól és a 800 mg-ostól eltérő adagokhoz (ajánlott adagolást lásd alább) a 100 mg-os és a 400 mg-os osztható tabletták áll rendelkezésre.

Az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohár vízzel kell bevenni, a gyomor-bél rendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg-os és 600 mg-os adagot naponta egyszer kell alkalmazni, míg a 800 mg-os napi adagot két 400 mg-os részre elosztva, reggel és este kell bevenni.

Azon betegek, akik nem képesek a filmtablettát lenyelni, a tablettákat szétörve elkeverhetik egy pohár vízben vagy almalében. Az előírt mennyiségű tablettát – kanállal összetörve – megfelelő mennyiségű folyadékba kell keverni (hozzávetőlegesen 50 ml-be egy 100 mg-os tablettát, és 200 ml-be egy 400 mg-os tablettát). A szuszpenziót közvetlenül a tabletták, illetve tabletták teljes dezintegrálódását követően kell meginni.

Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű teljesülésekor áll fenn: a blasztsejtek aránya <15% a vérben és a csontvelőben, a basophil sejtek aránya a perifériás vérben <20%, míg a thrombocytaszám: $>100 \times 10^9/l$.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blasztsejtek aránya a vérben vagy a csontvelőben $\geq 15\%$, de $<30\%$; blasztsejtek és promyelocyták együttes aránya a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$ (feltéve, hogy a blasztsejtek száma $<30\%$); a basophil sejtek aránya a perifériás vérképben $\geq 20\%$; thrombocytaszám $<100 \times 10^9/l$ a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blasztsejtek aránya a vérben vagy a csontvelőben $\geq 30\%$, vagy hepatosplenomegálián kívül más extramedullaris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban a Glivec-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A kezelés leállításának hatását, ha az a teljes citogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Krónikus fázisban lévő betegeknél a dózis 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra emelhető, akcelerált fázisban, illetve blasztos krízisben pedig 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2×400 mg formájában) – ha nincs súlyos mellékhatás, illetve nincs súlyos, nem a leukaemiával összefüggő neutropenia vagy thrombocytopenia – az alábbi esetekben: betegségprogresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs citogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy citogenetikai válasz megszűnik. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel nagyobb dózisok mellett a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML-es gyermekek és serdülők számára

Gyermekek és serdülők adagja a testfelszín (mg/m^2) alapján számolandó. Gyermekek és serdülők krónikus, illetve előrehaladott fázisú CML-ében napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 részre osztott (reggeli és esti) bevételével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú gyermek és serdülő beteg adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re emelhető (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot) – ha nincs súlyos mellékhatás, illetve súlyos, nem a leukaemiával összefüggő neutropenia vagy thrombocytopenia – az alábbi esetekben: betegségprogresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs citogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy citogenetikai válasz megszűnik. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel nagyobb dózisok mellett a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. A kezelést a terápia minden fázisában az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvos felügyelje.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján a Glivec hatásos és biztonságos újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es felnőtt betegeknél kemoterápiával egyidejűleg alkalmazva a kemoterápia indukciós, konszolidációs és fenntartó fázisában (lásd 5.1 pont), 600 mg/nap adagban. A Glivec-kezelés időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb Glivec-kezelés általában jobb eredménnyel járt.

Relabáló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében a Glivec-monoterápia 600 mg/nap adaggal biztonságos, hatásos és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ ALL-es gyermekek és serdülők számára

Gyermekeknél és serdülőknél az adagolást a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m^2). A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg-os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 400 mg/nap.

A kezelés időtartama: Az ez ideig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban a Glivec-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés medián időtartama 47 hónap (24 nap – 60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 100 mg/nap.

Amennyiben a vizsgálati eredmények a terápiás válasz elégtelenségét mutatják, és nincsenek jelen gyógyszer mellékhatások, megfontolható az adag 100 mg-ról 400 mg-ra történő emelése.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás a GIST-ben

Nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus GIST-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére a Glivec ajánlott napi adagja 400 mg.

Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknek az adagját 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra emelték a kisebb dózis mellett észlelt progresszió miatt (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartama: GIST-ben szenvedő betegek klinikai vizsgálataiban a Glivec-kezelés a betegség progressziójáig tartott. A kiértékelés idején a kezelés medián időtartama 7 hónap (7 nap – 13 hónap) volt. A kezelés leállításának hatását, ha az a terápiás válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően a Glivec javasolt adagja napi 400 mg. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg. Az indikációt alátámasztó klinikai vizsgálatban a kezelés hossza 36 hónap volt (lásd 5.1 pont).

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

Nem hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem hematológiai mellékhatás lép fel a Glivec-kezelés során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezdhető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határának (*Institutional Upper Limit of Normal*, IULN) háromszorosát, vagy a májtranszaminázok esetében az IULN ötszörösét, a Glivec-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzaminázok értéke az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. A Glivec-terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél és serdülőknél pedig 340 mg/m²/napról 260 mg/m²/napra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén adagcsökkentés vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

HES/CEL (kezdő adag 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $<50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra a Glivec-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $<50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra a Glivec-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $<50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermekek- és serdülőkorú CML krónikus fázis (340 mg/m ² adagban)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $<50 \times 10^9/l$	1. Állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 75 \times 10^9/l$ értéket. 2. Kezdje újra a Glivec-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét $<1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám ismét $<50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec-kezelést 260 mg/m²-re csökkentett adaggal kezdje újra.
CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^a ANC $<0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $<10 \times 10^9/l$	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő-aspiráció vagy -biopszia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 hétig fennáll, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 hétig fennáll, és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a $\geq 1 \times 10^9/l$, a thrombocytaszám pedig a $\geq 20 \times 10^9/l$ értéket, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.

Gyermekek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC <0,5 ×10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám <10 ×10 ⁹ /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő-aspiráció vagy -biopszia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 260 mg/m²-re. 3. Ha a cytopenia 2 hétig fennáll, csökkentse tovább 200 mg/m²-re. 4. Ha a cytopenia 4 hétig fennáll, és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1 ×10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥20 ×10⁹/l értéket, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.
DFSP (800 mg-os adagban)	ANC <1,0 ×10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám <50 ×10 ⁹ /l	1. Állítsa le a Glivec-kezelést, amíg az ANC eléri a ≥1,5 ×10⁹/l, a thrombocytaszám pedig a ≥75 ×10⁹/l értéket. 2. Kezdje újra a Glivec-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét <1,0 ×10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét <50 ×10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
ANC = abszolút neutrophilszám ^a legalább egy hónapos kezelés után		

Különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

Két éves kor alatti, CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok összefoglalása az 5.1 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Májkárosodás

Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pont).

A májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5× ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Közepesen súlyos	Összbilirubin: >1,5–3,0× ULN GOT: bármilyen érték
Súlyos	Összbilirubin: >3–10× ULN GOT: bármilyen érték
ULN = az adott intézményben alkalmazott normálérték felső határa GOT = glutamát-oxálacetát-transzamináz	

Vesekárosodás

A vesekárosodásban szenvedő vagy dializált betegek kezelését a legkisebb ajánlott kezdő adaggal (400 mg) kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél azonban fokozott óvatosság ajánlott. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja. Ha a beteg tolerálja, hatástalanság esetén az adag emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek

Időseknél nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan. Felnőtt betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban, amelyekben a résztvevők több mint 20%-a 65 éves vagy ennél idősebb volt, nem tapasztaltak jelentős, korhoz köthető farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időskorban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ha a Glivec-et egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölesönhatás kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha a Glivec-et proteáz-inhibitorral, azol típusú gombaellenes gyógyszerrel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal, illetve egyéb kumarinszármazékkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor jelentősen csökkenhet a Glivec-expozíció, potenciálisan fokozva a terápiás sikertelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4-induktorok és az imatinib együttdadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin-pótlás alatt álló betegek Glivec-kezelése során beszámoltak a hypothyreosis klinikai tüneteivel járó esetekről (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyszerkentő hormon (TSH) szintjét szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

A Glivec főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vesén keresztül. Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a perifériás vérképet és a májenzimszinteket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pont). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknél májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrózist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózisével kemoterápiás protokollal kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának növekedését figyelték meg. A májfunkciót gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismertén a májfunkció zavarai járhat (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületes ödéma) a Glivec-et szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek mintegy 2,5%-ánál számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek testtömegének rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg-gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív kezelés és terápiás beavatkozás elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek incidenciája nagyobb volt az idősebb betegeknél, illetve azoknál, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

Szívbetegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozására van szükség. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

A HES-sejtek szívizomban történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél izolált esetekben fellépő kardiogén sokk / balkamra-dysfunctio összefüggésben volt az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt-degranulációval. A jelentések szerint a kórállapot szisztémás szteroid adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran cardialis mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az előny/kockázat arány gondos értékelését.

A PDGFR-génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophilszámmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophilszám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echokardiográfia elvégzése és a szérumtroponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/ttkg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzésről beszámoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan predisponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, véralvadási zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérzékenység eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható a Glivec-kezelés abbahagyása.

Tumorlízis-szindróma

A tumorlízis-szindróma (*tumour lysis syndrome*, TLS) lehetséges előfordulása miatt a Glivec-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis-B-reaktiváció

A hepatitis-B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorot kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

A Glivec-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV-fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis-B-kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis-B-szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV-fertőzés. A Glivec-kezelést igénylő HBV-hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV-fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a közvetlen napsugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözközzükkel védekezzenek és használjanak magas faktorszámú fényvédő készítményt.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok (TKI-k) alkalmazása és a thromboticus microangiopathia (TMA) között összefüggés áll fenn, a Glivec-kel kapcsolatos egyedi esetjelentéseket is ideértve (lásd 4.8 pont). Ha a Glivec-kel kezelt betegnél a TMA-val összefüggésbe hozható laboratóriumi vagy klinikai leletek mutatkoznak, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13-aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest-meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szintje magas és az ADAMTS13-aktivitás alacsony, a Glivec-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő a Glivec-kezelés során. A CML-es betegek Glivec-kezelését neutropenia vagy thrombocytopenia kialakulásával hozták összefüggésbe. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt a CML akcelerált fázisában vagy blasztos krízisben, mint a CML krónikus fázisában lévő betegeknél. Ilyen esetben a Glivec-kezelést meg lehet szakítani, vagy az alkalmazott adagot lehet csökkenteni, a 4.2 pontban javasoltak szerint.

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizni kell a Glivec-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az imatinib plazmaexpozíciója magasabbnak tűnik, mint a normális vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő alfa savas glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A hosszú távú imatinib-kezelés klinikailag jelentős vesefunkció-romláshoz vezethet. Az imatinib-kezelés megkezdése előtt ezért a vesefunkciót vizsgálni, valamint a kezelés során szorosan monitorozni kell, különös tekintettel a veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendeni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekek és prepubertáskorúak esetében növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb – a pubertástatusztól és nemtől független – alcsoportjában a medián, testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Hasonló eredményeket figyeltek meg egy ALL-ben szenvedő gyermekekből és serdülőkből álló populációval végzett megfigyeléses vizsgálatban. Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek és serdülők növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját

Azok a hatóanyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz-inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol típusú gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazolt, itraconazolt, pozakonazolt, vorikonazolt; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik a koncentrációját. Az imatinib-expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos C_{max} -értéke 26%-kal, illetve AUC-értéke 40%-kal nőtt) észlelték egészséges önkénteseknél egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4-gátló) egyidejű adásakor. A Glivec és a CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját

A CYP3A4 aktivitását indukáló hatóanyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik a Glivec-expozíciót, potenciálisan növelve a terápia sikertelenségének lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin-előkezelést követő egyszeri 400 mg Glivec bevétele a C_{max} -értékben legalább 54%-os, az $AUC_{0-\infty}$ -értékben legalább 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, Glivec-kel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum- (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma-AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4-induktor és a Glivec egyidejű adását el kell kerülni.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a Glivec megváltoztathatja

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4-szubsztrát) átlagos C_{max} -értékét 2-szeresére, AUC-értékét 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor a Glivec-et szűk terápiás ablakú CYP3A4 szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szilrolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. A Glivec növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin-típusú kalciumcsatorna-gátlók, egyes HMG-CoA-reduktáz-inhibitorok, pl. sztatinok, stb.) plazmaszintjét is.

Az imatinib alkalmazásával ismerten együtt járó, emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknél kumarinszármazékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

In vitro a Glivec a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását hasonló koncentrációban gátolja, mint amely a CYP3A4-aktivitást befolyásolja. Az imatinib napi 2×400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol $C_{\max}$ - és AUC-értéke körülbelül 23%-kal növekedett (90%-os CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6-szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablakú CYP2D6-szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

A Glivec *in vitro* gátolja a paracetamol *O*-glükuronidációját 58,5 mikromol/l K_i -érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg Glivec és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Nagyobb Glivec- és paracetamol-dózist nem vizsgáltak.

Ezért a Glivec és a paracetamol egyidejű, nagy dózisban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin-kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegekben a levotiroxin plazmaexpozíciója csökkenhet Glivec egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph⁺ ALL-es betegek esetében a Glivec kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre áll klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), de az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerkölsönhatás nincs megfelelően meghatározva. Az imatinib által kiváltott nemkívánatos események (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb.) fokozódhatnak, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása megnövekedett hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért a Glivec kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

Az imatinib késleltetheti a metotrexát clearance-ét, főként, ha a metotrexátot nagy dózisban (>500 mg/m²) alkalmazzák. A Glivec metotrexáttal való együttes alkalmazása esetén elővigyázatosság javasolt.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és még legalább 15 napig a Glivec-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazásról korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Glivec-et szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán vetélésről és a gyermek veleszületett rendellenességeiről. Az állatokkal végzett vizsgálatok azonban reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. A Glivec nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

Korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre az imatinib emberi anyatejbe történő átjutásáról. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja átjuthat az emberi anyatejbe. A tej-plazma arányt – melyet egyetlen betegnél vizsgáltak – az imatinib esetén 0,5-nek, metabolitja esetén 0,9-nek mérték, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut át az anyatejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás adag kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemő kis dózisú imatinib-expozíciójának hatása nem ismert, az anya a kezelés alatt és a Glivec-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott, bár tapasztaltak a reprodukciós paraméterekre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont). Glivec-et kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. A Glivec-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib-terápia ideje alatt mellékhatásokat, például szédülést, homályos látást és aluszékonyságot tapasztalhatnak. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan betegség lehet jelen, amely zavaró hatású lehet, illetve megnehezíti a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszer is okozhatja.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszereszedést a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt felfüggesztették: az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál; a késői krónikus fázisban, sikertelen interferon-kezelést követően, a betegek 4%-ánál; akcelerált fázisban, sikertelen interferon-kezelést követően, a betegek 4%-ánál; és sikertelen inetrferon-kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST-vizsgálatban a betegek 4%-ánál kellett felfüggeszteni a vizsgálati gyógyszer szedését a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt.

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Myelosuppressio többször volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST-es betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett 3-4. CTC-fokozatú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a gastrointestinalis tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, illetve intratumoralis vérzés súlyos és esetenként halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt gyógyszerfüggő mellékhatás mindkét betegségben az enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradtság, myalgia és izomgörcsök, valamint a bőrkütiés volt. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitalisan vagy az alsó végtagon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, illetve a Glivec adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átmeneti hepatotoxicitást figyeltek meg, ami a transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonságossági adatbázis alapján a gyermekeknél és serdülőknél eddig jelentett nemkívánatos események a Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljával egyeznek. A Ph+ ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők biztonságossági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályt nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadékgyülem, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenció” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában a Glivec adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet veszélyeztető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleuralis folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai kórtörténete következtében. A gyermek és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszer-biztonságossági megállapításokat.

Mellékhatások

Az izolált eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriságuk sorrendjében kerülnek megadásra, elsőként a leggyakoribb mellékhatás szerepel.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis-B-reaktiváció*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumorfájdalom-szindróma
<i>Nem ismert:</i>	Tumorvérzés/tumornecrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert:</i>	Anaphylaxiás shock*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, lázas neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő-depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
Anyagszere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étvágy-növekedés, hypophosphataemia, étvágy-csökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia

Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libidó, szorongás
<i>Ritka:</i>	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fejfájás ²
<i>Gyakori:</i>	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia
<i>Nem gyakori:</i>	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischiás, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
<i>Ritka:</i>	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
<i>Nem ismert:</i>	Cerebralis ödéma*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Szemhéjödéma, fokozott könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
<i>Nem gyakori:</i>	Szemirritáció, szemfájdalom, orbitaödéma, sclerabevérzés, retinabevérzés, blepharitis, maculaödéma
<i>Ritka:</i>	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
<i>Nem ismert:</i>	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Nem gyakori:</i>	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
<i>Ritka:</i>	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
<i>Nem ismert:</i>	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
<i>Gyakori:</i>	Kipirulás, vérzés
<i>Nem gyakori:</i>	Hypertensio, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotensio, Raynaud-jelenség
<i>Nem ismert:</i>	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
<i>Nem gyakori:</i>	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
<i>Ritka:</i>	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertensio, tüdővérzés
<i>Nem ismert:</i>	Akut légzési elégtelenség ¹¹ *, interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
<i>Gyakori:</i>	Flatulentia, haspuffadás, gastrooesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
<i>Nem gyakori:</i>	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
<i>Ritka:</i>	Colitis, ileus, gyulladásoos bélbetegség
<i>Nem ismert:</i>	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori:</i>	A májenzimek szintjének emelkedése
<i>Nem gyakori:</i>	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
<i>Ritka:</i>	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
<i>Gyakori:</i>	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
<i>Nem gyakori:</i>	Pustularis bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, véraláfutásra való fokozott hajlam, hypotrichosis, bőr-hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr-hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés, panniculitis ¹²
<i>Ritka:</i>	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens–Johnson-szindróma, akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), pemphigus*
<i>Nem ismert:</i>	Palmoplantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)*, pseudoporphyria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Izomspazmus és -görcs, musculoskeletalis fájdalom, beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
<i>Gyakori:</i>	Ízületi duzzanat
<i>Nem gyakori:</i>	Izom- és ízületi merevség, osteonecrosis*
<i>Ritka:</i>	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
<i>Nem ismert:</i>	Retardált növekedés gyermekeknél és serdülőknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés
<i>Nem ismert:</i>	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó-fájdalom, emlőmegnagyobbodás, scrotalis ödéma
<i>Ritka:</i>	Corpus luteum haemorrhagicum / cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Folyadékretenció és ödéma, fáradtság
<i>Gyakori:</i>	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Testtömeg-növekedés
<i>Gyakori:</i>	Testtömegcsökkenés
<i>Nem gyakori:</i>	A vér kreatininszintjének emelkedése, a vér kreatin-foszfokináz-szintjének emelkedése, a vér laktát-dehidrogenáz-szintjének emelkedése, a vér alkalikusfoszfatáz-szintjének emelkedése
<i>Ritka:</i>	A vér amilázszintjének emelkedése

*	Az ilyen típusú reakciókat elsősorban a Glivec forgalomba hozatalát követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint olyan, súlyos nemkívánatos események tartoznak, amelyeket folyamatban lévő vizsgálatok, engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás, klinikai farmakológiai vizsgálatok és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatok során jelentettek. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriság megbízható becslése vagy az imatinib-expozícióval való ok-okozati összefüggés megállapítása nem mindig lehetséges.
1	Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, illetve GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
2	A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
3	Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket – beleértve a pangásos szívelégtelenséget is – transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegek esetében.
4	A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
5	Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
6+7	Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
8	Beszámoltak májelégtelenség, illetve májnecrosis néhány, halálos kimenetelű esetéről.
9	A forgalomba hozatalt követően az imatinib-terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
10	Musculoskeletalis fájdalmat, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
11	Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket is jelentettek.
12	Beleértve az erythema nodosumot is.

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózis mellett (I. fázisú vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokozatú neutropenia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4-6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59–64%, illetve 44–63% a neutropenia, illetve a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-es betegekkal (16,7% neutropenia, illetve 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-ben a 4. fokozatú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek 3,6%-ánál, illetve <1%-ánál volt megfigyelhető. A neutropeniás, illetve thrombocytopeniás időszak medián időtartama 2–3 hét, illetve 3–4 hét között mozgott. Ezek az események általában a dózis csökkentésével, vagy a Glivec-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekeknél és serdülőknél a leggyakrabban észlelt toxicitás 3. és 4. fokú cytopenia volt, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkal végzett vizsgálatban 3., illetve 4. fokozatú anaemiát a betegek 5,4%-ánál, illetve 0,7%-ánál jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. Hármas, illetve 4. fokozatú neutropeniát a betegek 7,5%-ánál, illetve 2,7%-ánál, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-nál figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokozatú thrombocytopenia alakult volna ki. A fehérvérsejt-, illetve neutrophilsejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázszintek (<5%) vagy a bilirubinszint (<1%) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegeknél, ami a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) általában kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ánál következett be. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ánál figyelték meg a GPT- (glutamát-piruvát-transzamináz-) szint 3. vagy 4. fokozatú emelkedését, és 4,8%-ánál a GOT- (glutamát-oxálacetát-transzamináz-) szint 3. vagy 4. fokozatú emelkedését. A bilirubinszint-emelkedés 3% alatt volt.

Előfordult cytolyticus és cholestaticus hepatitis, illetve májelégtelenség; némelyik halálos kimenetelű volt, közöttük egy olyan eset, ahol a beteg nagy dózisban szedett paracetamolt is.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis-B-reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis-B reaktivációjáról számoltak be. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé, vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Glivec-túlادagolás izolált eseteiről számoltak be spontán bejelentésekben, illetve a szakirodalomban. Túlادagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „rendeződött” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők voltak:

Felnőttek

1200-1600 mg (az időtartam 1 és 10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrkiütés, erythema, ödéma, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen adag): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrophilszámot, emelkedett transzaminázszinteket észleltek.

8-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os adagot kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám-csökkenést és hasmenést észleltek.

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, BCR-ABL tirozin-kináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EA01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozin-kináz-inhibitor, ami hatékonyan gátolja a BCR-ABL tirozin-kináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az őssejtfaktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolóniastimuláló faktor-receptor (CSF-1R) és a thrombocytaeredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib képes gátolni az ezen receptor-kinázok aktiválódása által mediált celluláris történéseket is.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozin-kináz-inhibitor, hatékonyan gátolja a BCR-ABL tirozin-kinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a BCR-ABL-pozitív sejtvonalak és a Philadelphia-kromoszóma-pozitív CML-es és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, BCR-ABL-pozitív tumorsejteket használva, a vegyület, egyedüli hatóanyagként alkalmazva, *in vivo* antitumor-aktivitást mutat.

Az imatinib továbbá gátolja a thrombocytaeredetű növekedési faktor (PDGF) tirozin-kináz-receptor, a PDGF-R-t, az őssejtfaktort (*stem cell factor*, SCF), a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló *kit* mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor- (GIST-) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF-receptor vagy az ABL-protein-tirozin-kinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és ABL-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

A Glivec hatásosságát a teljes hematológiai és citogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML-vizsgálatok kivételével a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) bemutató kontrollos vizsgálatot nem végeztek.

Három nagy, nemzetközi, nyílt elrendezésű, nem kontrollos II. fázisú vizsgálatot folytattak le Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph⁺) előrehaladott, blasztos krízisben vagy akcelerált fázisban levő CML-es betegekkal, valamint egyéb Ph⁺ leukaemiákban, illetve alfa-interferon- (IFN-) terápiára rezisztens, krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkal. Egy nagy, nyílt elrendezésű, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph⁺ CML-es betegekkal. Ezen felül két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket és serdülőket.

Valamennyi klinikai vizsgálatot figyelembe véve a betegek 38–40%-a 60 éves vagy ennél idősebb, 10–12%-a 70 éves vagy ennél idősebb volt.

Újonnan diagnosztizált krónikus fázis

Ez, a felnőttek bevonásával végzett III. fázisú vizsgálat a Glivec-monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be teljes hematológiai válasz [CHR], nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú [major] citogenetikai válasz [MCyR] 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy súlyos mértékben nem tolerálták a kezelést, válthattak kezelési csoportot (*cross-over*). A Glivec-csoportban a betegek naponta 400 mg Glivec-et kaptak, az IFN-csoportban 5 millió NE/m²/nap IFN-t és 20 mg/m²/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

Összesen 1106 beteget randomizáltak (553-at mindkét csoportban). A két csoport a kiindulási jellemzőket illetően kiegyenlített volt. Az átlagéletkor 51 év (18–70 év) volt. A betegek 21,9%-a volt 60 éves vagy idősebb. 59% volt a férfiak és 41% volt a nők aránya; 89,9% kaukázusi, 4,7% fekete bőrrű rasszbeli volt. Hét évvel az utolsó beteg bevonása után az első vonalbeli kezelés medián időtartama a Glivec-csoportban 82 hónap, az IFN-csoportban 8 hónap volt. A másodvonalbeli Glivec-kezelés medián időtartama 64 hónap volt. Az első vonalbeli Glivec-kezelésben részesülő betegek átlagos napi adagja 406 ± 76 mg volt. A vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja a progressziómentes túlélés. Progressziónak az alábbi események bármelyikének bekövetkeztét tekintették: akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe való progresszió, halál, a CHR vagy MCyR megszűnése, vagy, ha megfelelő kezelés mellett sem jött létre CHR, nőtt a fehérvérsejtszám. Fő másodlagos végpontok: a nagyfokú citogenetikai válasz, a hematológiai válasz, molekuláris válasz (a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

2. táblázat A kezelésre adott válasz az újonnan diagnosztizált CML vizsgálatában (84 hónapos adatok)

(A legjobb válaszarányok)	Glivec n = 553	IFN + Ara-C n = 553
Hematológiai válasz		
CHR arány n (%) [95%-os CI]	534 (96,6%)* [94,7%; 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%; 60,8%]
Citogenetikai válasz		
Nagyfokú válasz (MCyR) n (%) [95%-os CI]	490 (88,6%)* [85,7%; 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%; 27,1%]
Teljes CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Részleges CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekuláris válasz**		
Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%)	153/305 = 50,2%	8/83 = 9,6%
Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%)	73/104 = 70,2%	3/12 = 25%
Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%
* p < 0,001, Fischer-féle egzakt próba		
** a molekuláris válasz százalékarányai a rendelkezésre álló mintákon alapulnak		
A hematológiai válasz kritériumai (minden választ meg kell erősíteni ≥ 4 hét múlva): Fehérvérsejtszám $<10 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $<450 \times 10^9/l$, myelocyt + metamyelocyt $<5\%$ a vérben, nincs blaszt és promyelocyt a vérben, basophil $<20\%$, nincs extramedullaris érintettség		
A citogenetikai válasz kritériumai: teljes: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1–35%; minor: 36–65%; minimális: 66–95%. A nagyfokú választ (0–35%) a teljes és részleges válasz együttesen jelenti.		
A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai: a BCR-ABL transzkriptum mennyiségének ≥ 3 logaritmusos csökkenése a perifériás vérben 12 hónapos kezelést követően (valós idejű, kvantitatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva.		

Az első vonalbeli kezelésre adott teljes hematológiai válasz, nagyfokú citogenetikai válasz és teljes citogenetikai válasz arányát Kaplan–Meier-módszerrel becsülték, melynek során a nem reagálókat az utolsó vizsgálat időpontjában cenzorálták. Az első vonalbeli Glivec-kezelésre adott becsült kumulatív válaszarányok ezen módszerrel meghatározott értékei a kezelés időtartamának előrehaladtával javultak: 12 hónapos kezelés esetén a CHR 96,4%, a CCyR 69,5% volt, 84 hónapos kezelés esetén pedig a CHR 98,4%, a CCyR 87,2% volt.

Hétéves nyomon követés során a Glivec-csoportban 93 (16,8%), progresszióval kapcsolatos esemény lépett fel: 37 esetben (6,7%) akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió, 31 esetben (5,6%) a nagyfokú citogenetikai válasz megszűnése, 15 esetben (2,7%) a teljes hematológiai válasz megszűnése vagy a fehérvérsejtszám emelkedése, és 10 esetben (1,8%) a CML-től független halálozás. Ezzel szemben az IFN + Ara-C csoportban 165 esemény (29,8%) következett be, melyek közül 130 az első vonalbeli IFN + Ara-C kezelés mellett lépett fel.

A 84. hónapban az akcelerált fázisba vagy a blasztos krízisbe való progressziótól mentes betegek becsült aránya szignifikánsan magasabb volt a Glivec-, mint az IFN-csoportban (92,5% vs. 85,1%, $p < 0,001$). Az akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió éves aránya a kezelés időtartamával párhuzamosan csökkent, és a 4., illetve 5. évben kevesebb volt évi 1%-nál. A becsült progressziómentes túlélési arány a 84. hónapban 81,2% volt a Glivec-csoportban, a kontrollcsoportban pedig 60,6% ($p < 0,001$). Glivec mellett a progresszió minden típusának éves aránya szintén csökkent az idő előrehaladtával.

A Glivec-csoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN + Ara-C csoportban 85 beteg (15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becsült teljes túlélés a Glivec-csoportban 86,4% (83; 90), az IFN + Ara-C csoportban 83,3% (80; 87) volt ($p = 0,073$, log-rank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN + Ara-C kezelésről Glivec-kezelésre történő váltás magas aránya. A Glivec-kezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti Glivec-adatok, valamint egy, az IFN + Ara-C-t ($n = 325$) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a Glivec-kezelés szuperioritását az IFN+Ara-C kezeléssel szemben ($p < 0,001$) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%), Glivec-kezelést és 63 (19,4%), IFN+Ara-C kezelést kapott beteg halt meg.

A Glivec-kezelésben részesülő betegek esetében a citogenetikai és molekuláris válasz mértéke egyértelmű hatással volt a hosszú távú kimenetekre. Míg a 12. hónapban teljes citogenetikai választ (részleges citogenetikai választ) mutató betegek körülbelül 96%-a (93%-a) a 84. hónapra nem progrediált akcelerált fázisba / blasztos krízisbe, addig a 12. hónapban nagyfokú citogenetikai választ nem mutató betegeknek csak 81%-a nem progrediált előrehaladott CML-be a 84. hónapra ($p < 0,001$ összesítve, $p = 0,25$ a teljes citogenetikai választ és részleges citogenetikai választ mutató csoportok összehasonlítása esetén). Azoknál a betegeknél, akik a 12. hónapban a BCR-ABL transzkripció legalább 3 logaritmusos csökkenését mutatták, a progressziómentesség (akcelerált fázisba / blasztos krízisbe) fennmaradásának valószínűsége a 84. hónapban 99% volt. Hasonló eredményeket kaptak a 18 hónapos iránymutató analízis során.

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg-ról napi 600 mg-ra, majd napi 600 mg-ról napi 800 mg-ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomon követés után 11 betegnél (4 héten belül) a citogenetikai válasz bizonyítottan megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg-ra, közülük kettőnél újra megjelent a citogenetikai válasz (1 részleges, 1 teljes, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egynél alakult ki ismét teljes citogenetikai válasz. A dózisemelést megelőző betegpopulációhoz viszonyítva ($n = 551$) bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegnél, akiknek a napi adagját 800 mg-ra emelték. A gyakoribb mellékhatások közé tartozik a gastrointestinalis vérzés, a conjunctivitis és a transzaminázszintek, illetve a bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

Krónikus fázis, sikertelen IFN-kezelés

Ötszázharminckét (532) felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegeket három nagy csoportra osztották: hematológiai sikertelenség (29%), citogenetikai sikertelenség (35%) vagy IFN-intolerancia (36%). A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN-kezelést $\geq 25 \times 10^6$ /l NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatásossági mutató a vizsgálatban a nagyfokú citogenetikai válasz aránya volt (teljes + részleges válasz: 0–35% Ph+ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%-a elérte a nagyfokú citogenetikai választ, ami a betegek 53%-ánál (megerősített 43%-ában) volt teljes (3. táblázat). Teljes hematológiai válasz a betegek 95%-a esetében következett be.

Akcelerált fázis

Kétszázharmincöt (235) akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a nagyobb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a teljes hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blasztsejt a vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a teljes válasz esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%-ánál volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%-a elért nagyfokú citogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ánál (megerősítetten 16%-ánál) teljes volt. A 600 mg-mal kezelt betegeknél a progressziómentes túlélés, illetve a teljes túlélés jelenlegi becsült mediánértéke 22,9, illetve 42,5 hónap volt.

Myeloid blasztos krízis

Kétszázhatvan (260) myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. Kilencvenöt (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a nagyobb dózisok engedélyezése érdekében, így a fennmaradó 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

Az elsődleges hatásossági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázisú vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt, melyet vagy a teljes hematológiai válasz, a leukaemia hiánya, vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a ért el hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelték 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltéknél (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült medián túlélés 7,7, illetve 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, illetve előkezelt betegek esetében.

Lymphoid blasztos krízis

Korlátozott számú beteget vontak be I. fázisú vizsgálatokba ($n = 10$). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML-vizsgálatokban

	0110 vizsgálat 37 hónap adata krónikus fázis IFN-sikertelenség (n = 532)	0109 vizsgálat 40,5 hónap adata akcelerált fázis (n = 235)	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis (n = 260)
	a betegek%-a (95%-os CI)		
Hematológiai válasz ¹	95% (92,3; 96,3)	71% (65,3; 77,2)	31% (25,2; 36,8)
Teljes hematológiai válasz (CHR)	95%	42%	8%
Nincs leukaemiára utaló bizonyíték (NEL)	nincs adat	12%	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	nincs adat	17%	18%
Nagyfokú citogenetikai válasz ²	65% (61,2; 69,5)	28% (22,0; 33,9)	15% (11,2; 20,4)
Teljes	53%	20%	7%
(Megerősített ³) (95%-os CI)	(43%) [38,6; 47,2]	(16%) [11,3; 21,0]	(2%) [0,6; 4,4]
Részleges	12%	7%	8%
¹A hematológiai válasz kritériumai (minden választ meg kell erősíteni kell ≥ 4 hét múlva): CHR (<i>complete haematological response</i>): a 0110 vizsgálatban: fehérvérsejtszám $<10 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $<450 \times 10^9/l$, myelocyt + metamyelocyt $<5\%$ a vérben, nincs blaszt és promyelocyt a vérben, basophil $<20\%$, nincs extramedullaris érintettség); a 0102 és 0109 vizsgálatban: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, nincs blaszt a vérben, blaszt a csontvelőben $<5\%$, és nincs extramedullaris betegség]. NEL (<i>no evidence of leukaemia</i>): ugyanazok a kritériumok, mint a CHR esetében, de ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ (csak a 0102 és 0109 vizsgálatban) RTC (<i>return to chronic phase</i>): $<15\%$ blaszt, illetve $<30\%$ blaszt + promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $<20\%$ basophil sejt a perifériás vérben, a lép és a májat érintő elváltozásokon kívül nincs jelen extramedullaris betegség (csak a 0102 és 0109 vizsgálatban). ²Citogenetikai válasz kritériumai: A nagyfokú citogenetikai válasz a teljes és a részleges válasz együttese: teljes: (0% Ph+ metafázisok), részleges (1–35%) ³Teljes citogenetikai válasz, amit az első csontvelővizsgálat után legalább egy hónappal elvégzett második citogenetikai csontvelő-értékelés igazol.			

Gyermekek és serdülők

Összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es, illetve Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek és serdülőkorú beteget vontak be a dóziseszkálációs I. fázisú vizsgálatba. Többszörösen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegeket 260 mg/m²/nap (n = 5), 340 mg/m²/nap (n = 9), 440 mg/m²/nap (n = 7), illetve 570 mg/m²/nap (n = 5) dózisú Glivec-kel kezelték. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9-nek állnak rendelkezésre a citogenetikai adatai: közülük 4 (44%) ért el teljes, és 3 (33%) részleges citogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermeket és serdülőt vontak be egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykarú, II. fázisú vizsgálatba. A Glivec dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. A Glivec-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermek, illetve serdülőkorú CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os teljes citogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőtteknél tapasztalt eredményekhez. Ezenkívül 16%-uknál figyeltek meg részleges citogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségénél a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan–Meier-becslés szerint 5,6 hónap volt.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a Glivec vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia-kromoszóma- (BCR-ABL transzlokáció-) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemia indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph+ ALL

Egy kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél hasonlították össze az imatinibbel, illetve a kemoterápiával történő indukciós kezelést. Az imatinib-monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált teljes hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; $p = 0,0001$). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek mentő („salvage”) kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetében (81,8%) teljes hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a BCR-ABL transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegeknél, mint a kemoterápiás vizsgálati karon, 2 hetes kezelés után ($p = 0,02$). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 4. táblázat) kapott, és a 8. héten a BCR-ABL transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karon azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartama, a betegségmentes túlélés vagy a teljes túlélés terén, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknél jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama ($p = 0,01$), mind a betegségmentes túlélés ($p = 0,02$) tekintetében.

Kétszáztizenegy (211) újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-ben szenvedő betegből álló populációval végzett négy, nem kontrollos klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az indukciós kemoterápiával együtt adott imatinib (lásd 4. táblázat) 93%-os teljes hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú citogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A teljes molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és szuperior volt a historikus kontrollal szemben (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$).

4. táblázat Az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokollok

ADE10 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalisan az 1. napon
Remisszió indukciója	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> a 6-7. és 13-16. napon,; VCR 1 mg iv. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² iv. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² iv. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² <i>per os</i> az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás), az 1-5. napon; VM26 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-5. napon
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg összdózis iv. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² iv. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² <i>per os</i> az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra iv.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² iv.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalisan az 1. napon

ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² iv. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalisan az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; VCR 2 mg iv. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² iv. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² iv. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² <i>per os</i> a 26-46. napon
Konszolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² iv. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² iv. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2 × 2 g/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² iv. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² iv. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m ² /nap <i>per os</i>
Konszolidációs terápia	Váltakozó kemoterápiás kezelés: nagy dóziszú kemoterápiás kezelés – MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² iv. (12 óránként) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² iv. az 1. napon; Prednizolon 60 mg/m ² <i>per os</i> az 1-5. napon
AUS01 vizsgálat	
Indukciós-konszolidációs terápia	Hyper-CVAD protokoll: CP 300 mg/m ² iv. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg iv. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² iv. (24 órás) a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m ² iv. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 ciklus)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg iv. havonta, 13 hónapon keresztül; Prednizolon 200 mg <i>per os</i> , havonta 5 napig, 13 hónapon keresztül
Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot a központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.	
Ara-C: citarabin; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; iv.: intravénás alkalmazás	

Gyermekek és serdülők

Az I2301-es számú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ ALL-ben szenvedő gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték Glivec-kel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. A Glivec-et intermittálva adták az 1–5. kohorszban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és a Glivec-et egyre korábban kezdve. Az 1. kohorsz a legalacsonyabb intenzitással, míg az 5. kohorsz a legmagasabb intenzitással kapta a Glivec-et (az első kemoterápiás ciklus alatt a legtöbb napon át történő, folyamatos, napi Glivec-adagolás). A Glivec folyamatos, napi expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (*event-free survival*, EFS), azokhoz a historikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik Glivec nélkül kaptak standard kemoterápiát (69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a historikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticussejt-transzplantáción.

5. táblázat Az I2301-es számú vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás kezelési protokoll

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC >1500 a mélypont után Metotrexát it. (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konszolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis, 12 óránként 4 dózis iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után
1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bolus iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , im.): 4. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC >1500 a mélypont után Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC >1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , im.): 44. nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bolus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , im.): 4. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC >1500 a mélypont után Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC >1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , im.): 44. nap

Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas it. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m ² , iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m ² , iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m ² , iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 mikrogramm/ttkg, sc.): 34-43. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
G-CSF = granulocytakolónia-stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, it. = intrathecalis, p.o. = <i>per os</i> , im. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = pegaszparagináz, MESNA = 2-merkaptotétán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg az MTX-szint <0,1 mikromol, Gy = Gray	

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 – <18 éves) beteget kezeltek imatinibbel, kemoterápiával kombinációban. Úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai összhangban vannak az imatinib Ph+ ALL-ben szenvedő betegeknél tapasztalt biztonságossági profiljával.

Relabáló/refrakter Ph+ ALL

Amikor imatinib-monoterápiát alkalmaztak relabáló/refrakter Ph+ ALL-es betegeknél, a terápiás válasz szempontjából értékelhető 411 betegből 53-nál 30%-os hematológiai válaszarányt (9% teljes) és 23%-os nagyfokú citogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazás keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fő relabáló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6–3,1 hónap, míg a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9–9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban a Glivec alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a citogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek a klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló kontrollos klinikai vizsgálatot. Egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták a Glivec hatásait ABL, Kit vagy PDGFR protein-tirozin-kinázzal kapcsolatos, életet veszélyeztető betegségben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7, MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akiket napi 400 mg Glivec-kel kezeltek. Három betegnél teljes hematológiai választ (CHR), egy betegnél részleges hematológiai választ (PHR) értek el. Az eredeti analízis idején a négy PDGFR-génátrendeződést mutató beteg közül háromnál (2 CHR és 1 PHR) jelentkező hematológiai válasz. Ezen betegek életkora 20 és 72 év között volt.

Létrehoztak egy obszervációs regisztert (L2401 vizsgálat), hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-béta génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatban szenvedő olyan betegekről, akiket Glivec-kel kezeltek. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott Glivec-et (szélsőértékek: 100–400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélsőértékek: 0,1–12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre. Konzervatívan feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, nonreszponderek voltak, teljes hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, teljes citogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszadási arányt olyan betegeknél számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

Tizenhárom publikáció további 24, MDS/MPD-ben szenvedő betegről számolt be. Huszonegy beteget kezeltek napi 400 mg Glivec-kel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. Tizenegy betegnél mutattak ki PDGFR-génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkező CHR és egyénél PHR. Ezen betegek életkora 2 és 79 év között volt. Egy nemrégiben megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közölt, ezen betegek mindegyike citogenetikai remisszióban maradt (32–38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú utánkövetési adatokat közölt 12, PDGFR-génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (ebből 5 beteg a B2225 vizsgálatból származik). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap – 60 hónap) kaptak Glivec-et. Közülük 6 beteg esetében az utánkövetési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. Tizenegy beteg esetében jelentkező gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a citogenetikai rendellenességek, és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19–60 hónap), a citogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16–59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számított 65 hónap (25–234 hónap). A Glivec alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermek, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Négy publikációban 5, PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5–340 mg/m² dózisban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, citogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az ABL, Kit vagy PDGFR protein-tirozin-kinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségben szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták a Glivec-et. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100–1000 mg adagban kapott Glivec-et. Harmincöt publikált esettanulmányban és esetsorozatban további 162, HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75–800 mg adagban kaptak Glivec-et. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz-pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz-pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (>1 és >44 hónap közötti tartományban, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy nemrégiben megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót a medián 28 hónapos (13–67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25 és 72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetek és az egyéb szervek diszfunkciójának javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: szív, idegrendszer, bőr / bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL-ben szenvedő gyermek, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban három, HES-ben, illetve CEL-ben szenvedő betegnél társult PDGFR-génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m²-es dózisban vagy napi 200–400 mg dózisban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes citogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt elrendezésű, randomizált, nem kontrollos, nemzetközi II. fázisú vizsgálat történt nem reszekábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. Száznegyvenhét (147) beteget választottak be a vizsgálatba, és a randomizációt követően napi egyszer 400 mg vagy 600 mg Glivec-et kaptak *per os*, 36 hónapig. Ezen betegek életkora 18-tól 83 év közötti, kórszövettani diagnózisuk Kit-pozitív malignus GIST volt, mely nem reszekábilis és/vagy metasztatikus volt.

Az immunhisztokémiai vizsgálat rutinszerűen Kit-antitesttel (A-4502, nyúl polyclonalis antiszérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) történt, antigén-visszanyerés után, avidin-biotin-peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

Az objektív terápiás válasz volt a hatásosság elsődleges bizonyítéka. A daganatnak legalább egy helyen mérhetőnek kellett lennie. A terápiás választ a *Southwestern Oncology Group* (SWOG-) kritériumok alapján mérték. Az eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat A legjobb tumorválasz az STIB2222 vizsgálatban (GIST)

A legjobb válasz	Minden dózis (n = 147)
	400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Teljes válasz	1 (0,7)
Részleges válasz	98 (66,7)
Stabil betegség	23 (15,6)
Progresszív betegség	18 (12,2)
Nem értékelhető	5 (3,4)
Nem ismert	2 (1,4)

A két dozírozású csoport között a terápiásválasz-arány vonatkozásában nem volt különbség. Az interim analízis idején stabil állapotban levő betegek szignifikáns része részleges választ ért el a hosszabb kezelés során (a medián követési idő 31 hónap). A válasz megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 13 hét volt (95%-os CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95%-os CI 106–147), míg a teljes vizsgálati populációban ez az érték 84 hét volt (95%-os CI 71–109). A medián teljes túlélést nem érték el. A Kaplan-Meier-becsítés szerint a 36 hónapos nyomon követés utáni túlélés 68% volt.

Két klinikai vizsgálatban (B2222 vizsgálat és az S0033-as *intergroup* vizsgálat) a Glivec napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegeknél, akiknek a betegsége kisebb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegnél emelték 800 mg-ra; 6 beteg ért el részleges választ, és 21 beteg állapota stabilizálódott az adag emelését követően, ami 26%-os teljes klinikai előnynek felel meg. A rendelkezésre álló biztonsági adatok arra utalnak, hogy a napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutató betegeknél a Glivec napi adagjának 800 mg-ra való emelése nem befolyásolja a készítmény biztonságossági profilját.

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

Adjuvánsként a Glivec-et egy multicentrikus, kettős vak, hosszú távú, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknek az életkora 18 és 91 év között volt. Olyan betegeket vontak be, akiknek az előzetes szövettani diagnózisa immunhisztokémiai vizsgálattal igazolt, Kit-protein-expresszáló primer GIST volt, és a tumor legnagyobb átmérője ≥ 3 cm volt, valamint a GIST teljes, makroszkópos reszekciója a nyilvántartásba vétel előtt 14-70 nappal történt. A primer GIST reszekcióját követően a betegeket a két kar egyikébe randomizálták: napi 400 mg Glivec- vagy ennek megfelelő placebokezelésre, egy éven át.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulásmentes túlélés (*recurrence-free survival*, RFS) volt, melynek definíciója a randomizációtól a kiújulásig vagy a bármely okból bekövetkező halál időpontjáig eltelt idő.

A Glivec szignifikánsan meghosszabbította az RFS-t: a Glivec-csoportban a betegek 75%-a a 38. hónapban kiújulásmentes volt, a placebocsoportban észlelt 20 hónappal szemben (az előbbi sorrendnek megfelelően a 95%-os CI értékek: [30 – nem megbecsülhető]; [14 – nem megbecsülhető]; (relatív hazard = 0,398 [0,259; 0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes RFS szignifikánsan jobb volt a Glivec (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), ($p < 0,0001$). A kiújulás kockázata a placebohoz képest így mintegy 89%-kal csökkent (relatív hazard = 0,113 [0,049; 0,264]).

A primer GIST operációján átesett betegeknél a kiújulás kockázatát az alábbi prognosztikai faktorok alapján retrospektív módon értékelték: a daganat mérete, a mitotikus index, a daganat lokalizációja. A 713 fős beválasztás szerinti populációból (*intention-to-treat*, ITT) a mitotikus indexre vonatkozó adatok 556 beteg esetén álltak rendelkezésre. A *United States National Institutes of Health* (NIH) és az *Armed Forces Institute of Pathology* (AFIP) kockázatbesorolása szerint végzett alcsoport-analízis eredményeit a 7. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

7. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázatbesorolása szerinti RFS-analízis összefoglalása

Kockázat-besorolás	Kockázati szint	Betegek %-a	Események száma / Betegek száma	Teljes relatív hazard (95%-os CI)*	RFS-arányok (%)	
					12 hónap	24 hónap
			Glivec vs. placebo		Glivec vs. placebo	Glivec vs. placebo
NIH	Alacsony	29,5	0/86 vs. 2/90	N.m.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Közepes	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Magas	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Nagyon alacsony	20,7	0/52 vs. 2/63	N.m.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Alacsony	25,0	2/70 vs. 0/69	N.m.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Közepes	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Magas	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5
* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető						

Egy második multicentrikus, nyílt elrendezésű, III. fázisú vizsgálat (SSG XVIII/AIO) a 12 hónapig tartó, napi 400 mg Glivec-kezelést hasonlította össze a 36 hónapos kezeléssel olyan betegeknek, akiknél megtörtént a GIST műtéti reszekciója, és teljesült a következők egyike: a tumor átmérője >5 cm és a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként >5/50, vagy a tumor átmérője >10 cm bármilyen mitózisszám mellett, vagy bármilyen tumorméret mellett a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként >10/50, vagy a tumor rupturált a peritonealis ürbe. Összesen 397 beteg egyezett bele a részvételbe, és került randomizálásra a vizsgálatba (199 beteg a 12 hónapos karra és 198 beteg a 36 hónapos karra), akiknek a medián életkora 61 év volt (szélsőértékek 22 és 84 év). A követés medián időtartama 54 hónap volt (a randomizáció napjától az adatok lezárásáig), és az első beteg randomizálásától az adatok lezárásáig eltelt idő összesen 83 hónap volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulásmentes túlélés (RFS) volt, amit a randomizációtól a recidíváig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idővel definiáltak.

A 36 hónapos Glivec-kezelés a 12 hónapos Glivec-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulásmentes túlélést (a teljes relatív hazard [HR] = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (8. táblázat, 1. ábra).

Emellett a 36 hónapos Glivec-kezelés a 12 hónapos Glivec-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a teljes túlélést (OS) (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (8. táblázat, 2. ábra).

Hosszabb kezelési időtartam (>36 hónap) késleltetheti a további kiújulást, bár ennek a teljes túlélésre kifejtett hatása nem ismert.

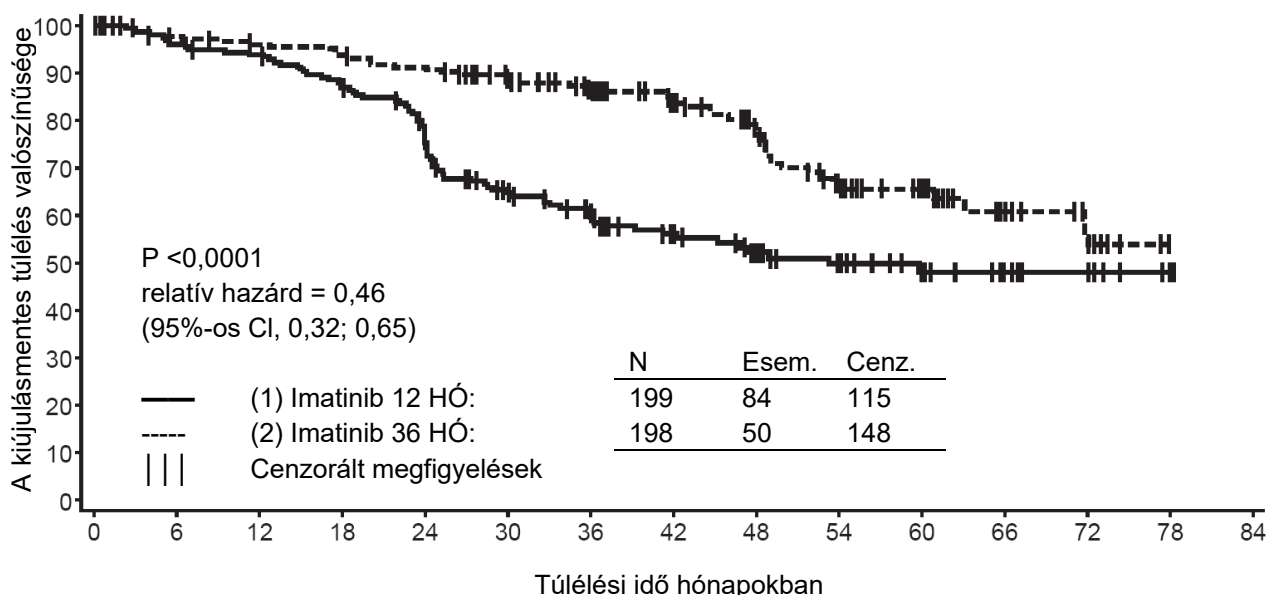
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

A 36 hónapos imatinib-kezelés szuperior volt a 12 hónapos kezeléssel szemben az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutációtípus szerinti alcsoport-analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulásmentes túlélés relatív hazardja, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95%-os CI: 0,22; 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció-alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

8. táblázat 12 hónapos és 36 hónapos Glivec-kezelés (SSGXVIII/AIO vizsgálat)

	12 hónapos terápiás kar	36 hónapos terápiás kar
RFS	%(CI)	%(CI)
12 hónap	93,7 (89,2; 96,4)	95,9 (91,9; 97,9)
24 hónap	75,4 (68,6; 81,0)	90,7 (85,6; 94,0)
36 hónap	60,1 (52,5; 66,9)	86,6 (80,8; 90,8)
48 hónap	52,3 (44,0; 59,8)	78,3 (70,8; 84,1)
60 hónap	47,9 (39,0; 56,3)	65,6 (56,1; 73,4)
Túlélés		
36 hónap	94,0 (89,5; 96,7)	96,3 (92,4; 98,2)
48 hónap	87,9 (81,1; 92,3)	95,6 (91,2; 97,8)
60 hónap	81,7 (73,0; 87,8)	92,0 (85,3; 95,7)

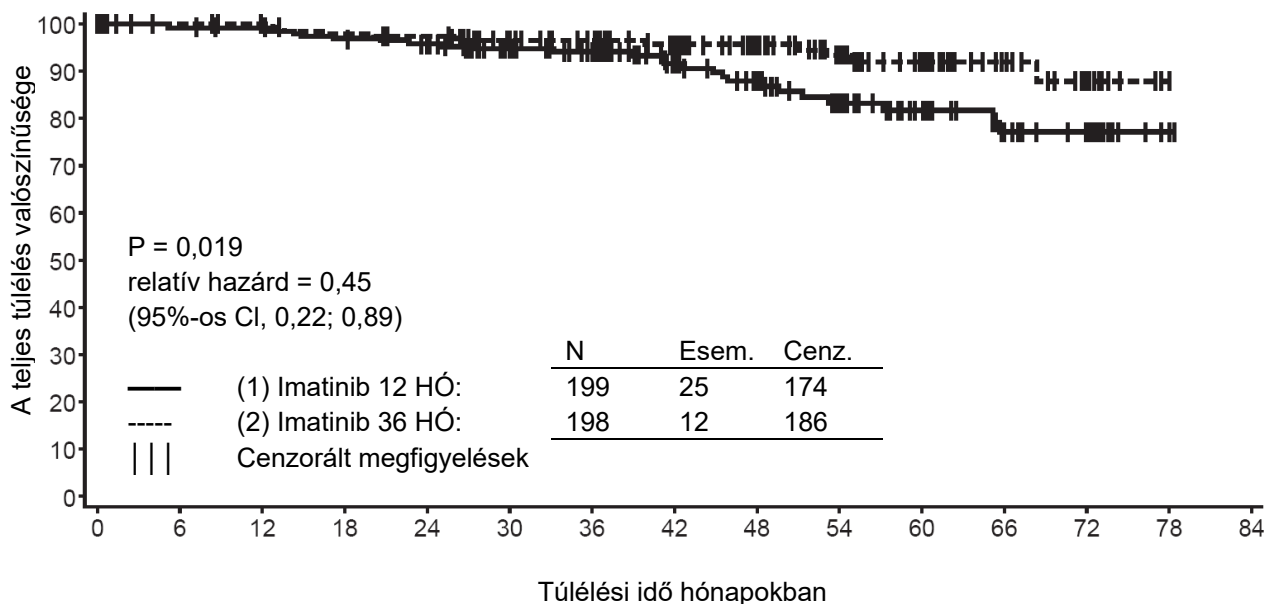
1. ábra A primer kiújulásmentes túlélés végpont Kaplan–Meier-féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek száma: Események száma

(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	

2. ábra A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek száma: Események száma

(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	

A c-Kit-pozitív GIST-ben szenvedő gyermek, illetve serdülőkorú betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét, GIST-ben (Kit- és PDGFR-mutációval vagy anélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300–800 mg dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermek, illetve serdülőkorú betegek többségénél nem voltak a c-Kit- vagy PDGFR-mutációt megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt elrendezésű, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12, DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg Glivec-kel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, a kezdeti reszekciós műtétet követően lokálisan relabáló volt, és a betegeket a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették alkalmasnak. Az objektív terápiásválasz-arány volt a hatásosság elsődleges bizonyítéka. A 12 bevont betegből 9-nél volt tapasztalható terápiás válasz, közülük 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ mutatott. A részleges választ mutatók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés medián időtartama 6,2 hónap volt (a maximális időtartam 24,3 hónap volt). Öt publikált esettanulmányban további 6, Glivec-kel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap – 49 év) számoltak be. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegeket napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) Glivec-kel kezelték. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ mutatott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés medián időtartama 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A $t(17:22)[(q22;q13)]$ transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt a Glivec-kezelésre reagáló összes betegnél.

DFSP-ben szenvedő gyermek, illetve serdülőkorú betegekkel nem végeztek kontrollos vizsgálatokat. Három publikációban 5, PDGFR-génátrendeződéssel járó DFSP-ben szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora az újszülöttkor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400–520 mg/m² dózisban kapták. Minden beteg részleges és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Glivec farmakokinetikai tulajdonságai

A Glivec farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1., majd vagy a 7. vagy a 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció elérte a dinamikus egyensúlyi állapotot.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biohasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után az imatinib plazma-AUC-értéke nagy egyéni variabilitást mutatott. Nagy zsírtartalmú étel fogyasztása közben bevéve az imatinib felszívódása minimális mértékben csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg), valamint az AUC is kismértékben csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. A korábbi gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, a klinikailag releváns koncentrációkban alkalmazott imatinib plazmafehérjéhez kötődése körülbelül 95%-os volt, elsősorban az albuminhoz és az alfa savas glikoproteinhez, kisebb mértékben a lipoproteinhez kötődött.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja embernél az *N*-demetilált piperazin-származék, aminek a hatásossága *in vitro* az anyavegyületéhez hasonló. E metabolit plazma AUC-értékéről kimutatták, hogy az az imatinibénak mindössze 16%-a. Az *N*-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az *N*-demetil-metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A fennmaradó keringő radioaktivitás számos, kisebb jelentőségű metabolittól származik.

In vitro eredmények szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszer-interakciók közül (paracetamol, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC₅₀ 50 mikromol) és a flukonazol (IC₅₀ 118 mikromol) gyakorolt olyan gátló hatást az imatinib metabolizmusára, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán májmicrosomákban a fenti sorrendnek megfelelően 27, 7,5 és 7,9 mikromol/l értéket ért el. Betegeknél az imatinib maximális plazmakoncentrációja 2–4 mikromol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6- és/vagy CYP3A4/5-mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem akadályozta az 5-fluorouracil biotranszformációját, de a CYP2C8 (K_i = 34,7 mikromol) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolta a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegeknél várt imatinib-plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a ¹⁴C-gyel jelzett imatinib egyszeri adagjának orális bevitelét követően a dózis hozzávetőleg 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), illetve a vizelettel (az adag 13%-a) ürült. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a fennmaradó hányad metabolitként ürült.

Farmakokinetika a plazmában

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a t_{1/2} körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást megfelelő voltát támasztja alá. 25 mg és 1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismétlődő adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST-ben szenvedő betegeknél

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST-es betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST-es betegeknél három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikás kapcsolata volt az imatinib farmakokinetikájával. Az albuminszint csökkenése a clearance (CL/f) csökkenését vonta maga után; a magasabb fehérvérsejtszám pedig a CL/f csökkenéséhez vezetett. Ezek az összefüggések azonban nem eléggé kifejezetek ahhoz, hogy dózismódosítást tegyenek indokolttá. Ebben a betegcsoportban a májmetasztázis potenciálisan májelégtelenséghez és csökkent metabolizmushoz vezethet.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint az eloszlási térfogatot az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés >65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömeg az imatinib clearance-ét úgy befolyásolja, hogy míg egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, addig egy 100 kg-os testtömegű beteg esetén a clearance értéke 11,8 l/óra-ra nő. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekeknél és serdülőknél

I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, a gyermekeknek és serdülőknek *per os* adott imatinib – a felnőtt betegeknek tapasztaltakhoz hasonlóan – gyorsan felszívódott. Gyermekeknél és serdülőknél a 260, illetve 340 mg/m²/nap adagolás ugyanazt az expozíciót eredményezte, mint a felnőttek 400 mg-os, illetve 600 mg-os adagja. Az AUC₍₀₋₂₄₎-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m²/nap dózisú ismétlődő, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségben (CML, Ph+ ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekek és serdülők összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömegindex nem voltak klinikailag jelentős hatással az imatinib expozíciójára. Az analízis megerősítette, hogy a gyermekeknek és serdülőknek naponta egyszer adott 260 mg/m²-es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer adott 340 mg/m²-es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) dózis esetén a náluk mért imatinib-expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknek magasabbnak tűnik a plazmaexpozíció mértéke, mint a normális vesefunkciójú betegek esetében. A növekedés körülbelül 1,5-2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). A nem kötött imatinib clearance-e valószínűleg hasonló a vesekárosodásban szenvedő és a normális vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variabilitás, az átlagos imatinib-expozíció – a normális májműködésű betegekhez viszonyítva – nem fokozódott a különböző mértékű májkárosodásban szenvedő betegek esetében (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányoknál, kutyáknál, majmoknál és nyulaknál vizsgálták.

Ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok enyhe vagy közepesen súlyos fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányoknál, kutyáknál és majmoknál, amit csontvelőeltérés kísért patkányok és kutyák esetében.

Patkányoknál és kutyáknál a célszerv a máj volt. Mindkét fajnál enyhe vagy közepes mértékű transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, összfehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyáknál súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint-értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeútnecrosissal és epeút-hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmoknál vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisatiójával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomnál megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető a vérben. Patkányok esetében, a 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionalis epitheliának hyperplasiáját észlelték, szérum-, illetve vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib-kezeléskor az opportunist fertőzések gyakoribb előfordulását figyelték meg.

Egy 39 hetes, majmokkal végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelszínre számított maximális, 800 mg-os humán dózisnak – alkalmazása mellett nem állapították meg a mellékhatásmentes dózist (*no observed adverse effect level*, NOAEL). Ezeknél az állatoknál a kezelés a normális esetben szupprimált maláriás *infectio* rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt-assayben (Ames-teszt), *in vitro* emlőssejttesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus-tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlőssejt-assayben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. A gyártási folyamat két közbenső vegyülete – ami a végtermékben is jelen van – az Ames-féle mutagenitási tesztben pozitív eredményt adott. A közbenső vegyületek egyike egér lymphoma-tesztben is pozitív eredményt adott.

Egy fertilitási vizsgálatban hím patkányoknál a párosodást megelőző 70 napban adott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelszínre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózisnak, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyáknál ≥ 30 mg/ttkg orális dózis mellett a spermatogenesis egyhe vagy közepes fokú csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat a párosodást megelőző 14. naptól a 6. gesztációs napig kezeltek, az nem volt hatással sem a párosodásra, sem a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányoknál 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán vetélés előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, amit ≤ 20 mg/ttkg dózisok esetén nem tapasztaltak.

Egy patkányokkal végzett orális pre-, illetve postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14., illetve a 15. gesztációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adag mellett a halvaszületési arány és az ellést követő első négy napban bekövetkező halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/ttkg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a hatásmentes dózis (*no observed effect level*, NOEL) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányoknál az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül a testfelszínre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózisnak felel meg) imatinib-adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontális csontok hiánya / hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagoknál.

A fiatal patkányokkal végzett fejlődési toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányoknál már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3–2-szerese, a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői megnyílását és a makk-fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül, fiatal állatoknál a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese, mortalitást is megfigyeltek (az elválasztás ideje körül).

A patkányokkal végzett 2 éves karcinogenitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/ttkg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/ttkg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/ttkg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy az elhullás és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsövet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyét, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy-papillomák/-carcinomák kialakulását 30 mg/ttkg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szeresének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. A hatásmentes dózis (NOEL) 15 mg/ttkg/nap volt. Vese adenomát/-carcinomát, húgyhólyag- és húgycsőpapillomát, vékonybél-adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy-adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomorpapillomát/-carcinomát figyeltek meg 60 mg/ttkg/nap dózisonál, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szeresének, illetve gyermekeknél és serdülőknél a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A hatásmentes dózis (NOEL) 30 mg/ttkg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogénitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkoztatható-e emberre.

A nem daganatos elváltozások – melyeket a korábbi preklinikai vizsgálatok során nem azonosítottak – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyet, az endokrin szerveket és a fogakat érintették. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatnál a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:
mikrokristályos cellulóz,
krospovidon,
hipromellóz,
magnézium-sztearát,
vízmentes koloid szilícium-dioxid.

Tablettabevonat:
vörös vas-oxid (E172),
sárga vas-oxid (E172),
makrogol,
talkum,
hipromellóz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Glivec 100 mg filmdoboz

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Glivec 400 mg filmdoboz

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Glivec 100 mg filmdoboz

PVC/alumínium buborékcsoomagolás.

Kiszerelések: 20, illetve 60, illetve 120 vagy 180 db filmdoboz.

PVDC/alumínium buborékcsoomagolás.

Kiszerelések: 60, illetve 120 vagy 180 db filmdoboz.

Glivec 400 mg filmdoboz

PVDC/alumínium buborékcsoomagolás.

Kiszerelések: 10, illetve 30 vagy 90 db filmdoboz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Glivec 100 mg filmtabletta

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 filmtabletta

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

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. november 7.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. november 7.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Szlovénia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Szlovénia

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glivec 100 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinibet tartalmaz (imatinib-mezilát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

20 db filmtabletta
60 db filmtabletta
120 db filmtabletta
180 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolás kizárólag az orvos utasítása szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Glivec 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glivec 100 mg tabletta
imatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glivec 400 mg filmtabletta
imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinibet tartalmaz (imatinib-mezilát formájában) filmtablettaként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta
30 db filmtabletta
90 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra. Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolás kizárólag az orvos utasítása szerint.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Glivec 400 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glivec 400 mg tabletta
imatinib

2. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Novartis Europharm Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Glivec 100 mg filmtabletta

Glivec 400 mg filmtabletta

imatinib

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd. 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Glivec és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Glivec-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Glivec-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Glivec és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Glivec egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alább felsorolt betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rosszindulatú daganatos megbetegedések.

A Glivec felnőtteknél, illetve gyermek- és serdülőkorban az alábbi betegségek kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémia azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.
- **Philadelphia-kromoszóma-pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémia azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (úgynevezett limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. A Glivec gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.

A Glivec felnőtt betegeknek az alábbi betegségek kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszplázias/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. A Glivec az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (úgynevezett eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec az ilyen betegségek bizonyos altípusában gátolja ezeknek a sejteknek a szaporodását.
- **Gastrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bél rendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.

- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec ezeknek a sejteknek a szaporodását gátolja.

A betegtájékoztató további részében ezeket a rövidítéseket fogjuk használni, amikor ezekről a betegségekről teszünk említést.

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben tudni szeretné, hogy hogyan hat a Glivec, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt

A Glivec-et kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vért érintő rosszindulatú daganatos betegség vagy az úgynevezett szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Pontosan kövesse kezelőorvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnek az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje a Glivec-et:

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Amennyiben ez vonatkozik Önre, **ne vegye be a Glivec-et, hanem tájékoztassa erről kezelőorvosát.**

Ha Ön úgy véli, hogy allergiás lehet, de nem biztos benne, forduljon kezelőorvosához további tanácsért.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Glivec szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz-B-fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Ez azért fontos, mert a Glivec a hepatitisz-B-fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos kimenetelű lehet. A kezelés elindítása előtt a kezelőorvos gondosan megvizsgálja a beteget, hogy vannak-e erre a fertőzésre utaló jelek.
- ha a Glivec szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ezt **még a Glivec bevétele előtt tudassa kezelőorvosával.**

A Glivec szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéivel takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas faktorszámú (SPF) fényvédő készítményt használjon. Ezek a szabályok gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak.

A Glivec-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testtömeg-növekedést észlel. A Glivec az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (súlyos folyadékretenció).

Mialatt Ön szedi a Glivec-et, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértképét és testtömegét is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

A Glivec CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is alkalmazható. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekekre vonatkozóan nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre, míg MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan pedig csak nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Néhány, Glivec-et szedő gyermek és serdülő növekedése a normálisnál lassabb lehet. A kezelőorvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és a Glivec

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vénák nélküli kapható készítményeket (például paracetamol) és a gyógynövénykészítményeket (például közönséges orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja a Glivec hatását. Fokozhatják, illetve csökkenthetik a Glivec hatását, ami a mellékhatások fokozódásához, illetve a Glivec hatásosságának csökkenéséhez vezethet. A Glivec ugyanígy hathat néhány más gyógyszerre.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.
- A Glivec alkalmazása nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Glivec-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt és még további 15 napig a Glivec-kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson a Glivec-kezelés időtartama alatt, és még további 15 napig a Glivec-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt a Glivec szedése során, forduljanak tanácsért kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülést vagy álmoságot tapasztalhat, vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

3. Hogyan kell szedni a Glivec-et?

Kezelőorvosa azért rendelte Önnél a Glivec-et, mert Ön súlyos betegségben szenved. A Glivec segíthet Önnél abban, hogy legyőzze ezt a betegséget.

A gyógyszert azonban mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig így tegye, amíg kezelőorvosa vagy gyógyszerésze előírja. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba a Glivec szedését, csak akkor, ha ezt kezelőorvosa mondja Önnél. Amennyiben nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal forduljon kezelőorvosához.

Mennyi Glivec-et kell bevenni?

Alkalmazás felnőtteknél

Kezelőorvosa mondja meg, hogy pontosan hány darab Glivec tablettát kell bevennie.

- **Ha Önt CML miatt kezelik:**
Az Ön állapotától függően a szokásos kezdő adag vagy 400 mg vagy 600 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt GIST miatt kezelik:**
A kezdő dózis 400 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevennie.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg, vegyen be 400 mg-ot reggel és 400 mg-ot este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**
A kezdő adag 600 mg, amit naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**
A kezdő adag 400 mg, amit naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**
A kezdő adag 100 mg, amit naponta **egy alkalommal** kell bevennie. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet naponta **egy alkalommal** kell bevennie.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**
Az adag napi 800 mg, amit reggel 400 mg és este 400 mg formájában kell bevennie.

A 400 mg-os adagot 1 darab 400 mg-os, vagy 4 darab 100 mg-os tabletta formájában lehet bevennie. A 600 mg-os adagot vagy 1 darab 400 mg-os plusz 2 darab 100 mg-os tabletta formájában vagy 1 darab 400 mg-os plusz fél darab 400 mg-os tabletta formájában kell bevennie.

A tablettákat a bemetszés mentén eltörve ketté lehet osztani.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

A kezelőorvos megmondja, hogy mennyi Glivec tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Glivec mennyiség gyermeke állapotától, testtömegétől és testmagasságától függ. A gyermekeknek és serdülőknek beadandó teljes napi adag nem lépheti túl a 800 mg-ot CML, és a 600 mg-ot Ph+ ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (a felét reggel, a másik felét este).

Mikor és hogyan kell szedni a Glivec-et?

- **A Glivec-et étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni a Glivec szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A tablettát egészben, egy nagy pohár vízzel kell lenyelni.**

Ha nem képes lenyelni a tablettát, feloldhatja azokat egy pohár tiszta vízben vagy almalében:

- A folyadékból kb. 50 ml szükséges minden 100 mg-os tabletta, illetve 200 ml szükséges minden 400 mg-os tabletta esetében.
- Keverje egy kanállal, amíg a tabletta teljesen feloldódik.
- Amint a tabletta feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

Mennyi ideig szedje a Glivec-et?

A Glivec-et naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Glivec-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több tablettát vett be, **azonnal** beszéljen kezelőorvosával. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni a Glivec-et

- Ha elfelejtett bevenni egy adagot, vegye be, amint eszébe jut. Azonban, ha a következő esedékes adag bevételeének időpontja már nagyon közel van, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos adagolási rend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások rendszerint enyhék vagy közepesen súlyosak.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Gyors testtömeg-gyarapodás. A Glivec hatására szervezete vizet tarthat vissza (úgynevezett súlyos folyadékretenciót okozva).
- Fertőzésre utaló jelek, például láz, nagyfokú hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. A Glivec csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ami anélkül jelentkezik, hogy megsérült volna).

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** mellékhatás (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívproblémákra utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőproblémákra utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulásközel érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Hányinger étvágytalansággal, sötét színű vizelettel, vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májproblémákra utaló jelek).
- Bőrkütiés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájbán, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkütiés (bőrproblémákra utaló jelek).
- Súlyos hasi fájdalom, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bél rendszeri problémákra utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúságérzés (veseproblémákra utaló jelek).
- Hányinger hasmenéssel és hányással, hasi fájdalom vagy láz (bélproblémákra utaló jelek).
- Erős fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri problémákra, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy ödémára utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, szemben belüli vérzés.
- Fájdalom a csontokban vagy az ízületekben (csontelhalás jelei).
- Hólyagok a bőrön vagy a nyálkahártyákon (a pemfigusz nevű, hólyagképződéssel járó bőrbetegség jelei).
- A lábujjak és az ujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő káliummennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vörösesbarna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomproblémákra utaló jelek).
- Kismencedei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulásközel érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (a petefészkekkel vagy a méhhez kapcsolatos problémákra utaló jelek).

- Kóros laboratóriumi vizsgálati eredményekkel (például magas káliumszint, húgysavszint és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
- Vérrögök a kiserekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A következő tünetegyüttes jelentkezése: súlyos, nagy kiterjedésű bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas szintje, sárgás bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), amit nehézlégzés, mellkasi fájdalom vagy diszkomfortérzés, kórosan csökkent vizeletürítés szomjúságérzés, stb. kísér (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz-B-fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban volt már hepatitisz-B-fertőzése (májfertőzés).

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori mellékhatás (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak a Glivec-kezelés alatt, vagy a Glivec szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testtömeg-gyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Étvágytalanság, testtömegcsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelődés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- A kéz és a lábfej zsibbadása.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Fájdalmas, vörös csomók a bőrön, a bőr fájdalma, a bőr kivörösödése (a bőr alatti zsírszövet gyulladása).
- Köhögés, orrfolyás vagy orrdugulás, nehéznek érzett fej vagy nyomásra fájdalom jelentkezik a szem fölötti vagy az orr két oldalán található területen, orrdugulás, tüszögés, torokfájás, fejfájás kíséretében vagy anélkül (felső légúti fertőzés jelei).
- Lüketető fájdalom vagy pulzáló érzés formájában fellépő súlyos fejfájás, rendszerint a fej egyik oldalán, amelyet gyakran hányinger, hányás és fény- vagy hangérzékenység kísér (ezek a migrén jelei).

- Influenzaszerű tünetek (influenza).
- Fájdalom vagy égő érzés vizeletürítés közben, emelkedett testhőmérséklet, ágyéki vagy medencetáji fájdalom, vörös vagy barna színű, illetve zavaros vizelet (ezek a húgyúti fertőzés jelei).
- Az ízületekben fellépő fájdalom és duzzanat (ezek az ízületi fájdalom, orvosi nevén artralgia jelei).
- Folyamatos szomorúság és az érdeklődés elvesztése, ami gátolja a mindennapos tevékenységek elvégzésében (ezek a depresszió jelei).
- Gondterheltség és aggodalom, amelyet fizikális tünetek kísérnek, mint például zakatoló szívverés, izzadás, remegés, szájszárazság (ezek a szorongás jelei).
- Aluszékonyság/álmoság/túlzott mértékű alvás.
- Remegés vagy rázkódó mozdulatok (orvosi nevén tremor).
- Memóriazavar.
- Leküzdhetetlen késztetés a láb mozgatására (nyugtalan láb szindróma).
- Olyan hangok (például csengés, bűgás) érzete a fülben, amelyeknek nincs külső forrása (fülzúgás).
- Magas vérnyomás (hipertenzió).
- Bőfögés.
- Ajakgyulladás.
- Nyelési nehézség.
- Fokozott izzadás.
- A bőr elszíneződése.
- Törekeny körmök.
- Piros göbök vagy fehér közepű pattanások a hajszálak tövében, amelyek fájdalommal, viszketéssel vagy égő érzéssel járhatnak (ezek a hajtüszőgyulladás, más néven follikulitisz jelei).
- Pikkelyes hámlással vagy lemezes jellegű hámlással járó bőrkütiés (exfoliatív bőrgyulladás).
- Az emlőszövet megnagyobbodása (akár férfiaknál, akár nőknél is előfordulhat).
- Tompa fájdalom és/vagy nehézség a herében vagy a has alsó részén, fájdalom vizeletürítés, közösülés vagy ejakuláció közben, véres vizelet (ezek a hereödéma jelei).
- A himbessző-merevedés elérésének vagy fenntartásának sikertelensége (merevedési zavar).
- Erős vérzéssel járó vagy rendszertelen menstruáció.
- A nemi izgalom elérésének/fenntartásának nehézsége.
- Csökkent nemi vágy.
- Mellbimbófájdalom.
- Általános rossz közérzet.
- Vírusfertőzés, például ajakherpesz.
- Vesét érintő betegség miatt kialakuló fájdalom a hát alsó részén.
- Gyakoribb vizeletürítés.
- Megnövekedett étvágy.
- Fájdalom vagy égő érzés gyomortájon és/vagy a mellkason belül (gyomorégés), hányinger, hányás, a gyomorsav visszafolyása a nyelőcsőbe, teltség- és puffadásérzet, fekete széklet (ezek a gyomorfekély jelei).
- Ízületi- és izommerevség.
- Rendellenes laborvizsgálati eredmények.

Forduljon kezelőorvosához, ha az előbbi mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Ritka mellékhatás (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Zavartság.
- Görcs(ök) és csökkent tudatállapot (görcsrohamok).
- A köröm elszíneződése.

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.

- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőknél.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások bármelyike súlyos formában érinti Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Glivec-et tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- Tárolási hőmérséklet
 - Glivec 100 mg filmtabletta: Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.
 - Glivec 400 mg filmtabletta: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Ne alkalmazzon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy úgy látja, hogy korábban már felnyitották.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Glivec?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib-mezilát.
 - Minden egyes 100 mg-os Glivec tabletta 100 mg imatinib-mezilátot tartalmaz.
 - Minden egyes 400 mg-os Glivec tabletta 400 mg imatinib-mezilátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, hipromellóz, magnézium-sztearát, vízmentes koloid szilícium-dioxid.
- A bevonat vörös vas-oxidot (E172), sárga vas-oxidot (E172), makrogolt, talkumot és hipromellózt tartalmaz.

Milyen a Glivec külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Glivec 100 mg filmtabletta nagyon sötét citromsárga vagy barnás narancssárga kerek tabletta. Egyik oldalán „NVR” felirat, a másikon „SA” felirat és bemetszés található.

A Glivec 400 mg filmtabletta nagyon sötét citromsárga vagy barnás narancssárga ovális tabletta. Egyik oldalán „400” felirat, a másikon bemetszés és a bemetszés mindkét oldalán „SL” felirat található.

A Glivec 100 mg-os filmtabletta 20, 60, 120 vagy 180 tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba.

A Glivec 400 mg-os filmtabletta 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmazó kiszerelésben kerül forgalomba. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Szlovénia

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVAL

Trimlini 2D
Lendava, 9220
Szlovénia

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spanyolország

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Eesti

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor ehf.
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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.