

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg cietās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 100 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Cietā kapsula

Baltas vai dzeltenas krāsas pulveris oranžā vai pelēcīgi oranžā necaurredzamā kapsulā ar marķējumu "NVR SP".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Glivec ir indicēts:

- pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem, kam nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph⁺) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kam pirmās līnijas terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzama.
- pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem ar Ph⁺ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai blastu krīzes akcelerācijas fāzē.
- pieaugušiem un pediatrijas pacientiem ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph⁺ ALL), apvienojumā ar ķīmijterapiju.
- pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph⁺ ALL monoterapijas veidā.
- pieaugušiem pacientiem ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor - PDGFR*) gēnu pārkārtošanos.
- pieaugušiem pacientiem ar progresējošu hipereozinofīlisko sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.

Glivec ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Glivec ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu nerezecējamu un/vai metastazējušu ļaundabīgu stromas audzēju kuņģa – zarnu traktā (*Gastrointestinal Stromal Tumor* -GIST) ārstēšanai.
- pieaugušo pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc Kit (CD117)-pozitīva GIST rezekcijas adjuvantai ārstēšanai. Pacienti, kuriem ir zems vai ļoti zems recidīva risks, nedrīkst saņemt adjuvantu ārstēšanu.
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kam nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Glivec efektivitāti pieaugušiem un pediatrijas pacientiem pamato kopējās hematoloģiskās un šūnu veidošanās reakcijas pakāpe, kā arī dzīvildze bez CML progresijas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildreakcijas pakāpe Ph+ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildreakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējuša GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez adjuvanta GIST recidīva. Pieredze par Glivec lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību izņemot nesen diagnosticētas hroniskas fāzes CML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk ārstam, kam ir pacientu ar attiecīgām hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām un ļaundabīgām sarkomām ārstēšanas pieredze.

Ordinēto devu lieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai lielu glāzi ūdens, lai mazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg un 600 mg devas jālieto reizi dienā, bet 800 mg dienas deva jālieto pa 400 mg divreiz dienā, no rīta un vakarā. Pacientiem (bērniem), kas kapsulu norīt nespēj, to saturu atļauts šķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas. Tā kā pētījumi ar dzīvniekiem liecina, ka preparāts toksiski ietekmē fertilitāti, un potenciālais risks cilvēka auglim nav zināms, fertīlas sievietes, kas atver šī preparāta kapsulas, ir jābrīdina, ka ar kapsulu saturu jāapietas piesardzīgi un ir jāizvairās no tā saskares ar ādu un acīm, kā arī jāizvairās to ieelpot (skatīt 4.6. apakšpunktu). Pēc kapsulu atvēršanas tūlīt jāmazgā rokas.

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku CML ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā. CML hronisko fāzi definē sekojoši kritēriji: blastu daudzums asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilu daudzums perifērajās asinīs <20%, trombocītu daudzums pārsniedz >100 x 10⁹/l.

Pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ieteicamā Glivec deva ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāzi definē jebkurš no sekojošiem parametriem: blastu daudzums ≥15%, bet asinīs vai kaulu smadzenēs <30%, blastu un promielocītu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% (nodrošina <30% blastu), bazofilu daudzums perifērajās asinīs ≥20%, trombocītu daudzums neatkarīgi no terapijas <100 x 10⁹/l.

Glivec rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% vai ekstramedulārā slimība izteiktāka nekā hepatosplenomegālija.

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā Glivec terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrota.

Iespēju palielināt devu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem hroniskajā slimības fāzē vai no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem akcelerācijas vai blastu krīzes fāzē iespējams apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju sekojošos apstākļos: slimības progresija (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās reakcijas zaudējums. Ievērojot faktu, ka, lietojot lielākas preparāta devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc tam, kad šo zāļu deva palielināta, ir rūpīgi jākontrolē.

Devas CML terapijai bērniem

Devas bērniem jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar hronisku un progresējušu CML ir ieteicamas attiecīgi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ liela preparāta dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 800 mg). Devu atļauts lietot vienā reizē vai sadalīt 2 daļās, no kurām vienu lieto no rīta, otru – vakarā. Pediātriskajai praksei ieteiktās devas pašlaik pamato no ļoti neliela pacientu skaita iegūti dati (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Par bērnu, kuru vecums nepārsniedz 2 gadus, ārstēšanu pieredzes nav.

Devas palielināšana no $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā uz $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var tikt apsvērta bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju sekojošos apstākļos: slimības progresija (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās reakcijas zaudējums. Ievērojot faktu, ka, lietojot lielākas preparāta devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc tam, kad šo zāļu deva palielināta, ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Glivec deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas ekspertiem, lai nodrošinātu slimības kontroli, jānodrošina pacientu uzraudzība visās ārstēšanas fāzēs.

Terapijas režīms: pamatojoties uz iegūtajiem datiem, Glivec uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošumu lietojot $600 \text{ mg}/\text{dienā}$ devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar no jauna diagnosticētu Ph+ALL. Terapijas ilgums ar Glivec var atšķirties atkarībā no izvēlētajā ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar Glivec devusi labākus rezultātus.

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ALL Glivec monoterapija ar $600 \text{ mg}/\text{dienā}$ devu ir droša, efektīva un var tikt pielietota līdz slimības progresijai.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

Devas bērniem jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar Ph+ALL ir ieteicama attiecīgi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ liela zāļu dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā.

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā, ārstēšana ar Glivec tika turpināta līdz slimības progresijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ieteicamā Glivec deva ir 100 mg dienā.

Šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja nav blakusparādību un novērtējums liecina par nepietiekamu atbildreakciju pret terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas GIST terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā.

Datu apjoms par efektu, ko sniedz preparāta devas palielinājums no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem, kam slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST slimniekiem terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Laikā, kad tika analizēti iegūtie rezultāti, terapijas vidējais ilgums bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc tam, kad ir panākta reakcija, nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas Glivec deva ir 400 mg/dienā. Ārstēšanas optimālais ilgums nav noteikts. Klīniskajos pētījumos pierādītais ārstēšanas ilgums šai indikācijai ir 36 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas DFSP terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar DFSP ieteicamā Glivec deva ir 800 mg dienā.

Devas korekcija nevēlamu blakusparādību gadījumā

Ne-hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Ja Glivec lietošanas laikā attīstās smagas, ne-hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības, nākamās devas lietošana ir jāatliek, līdz parādību simptomi izzūd. Vēlāk, atkarīgi no nevēlamo blakusparādību sākotnējā smaguma, terapiju ir atļauts turpināt.

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*Upper Limit of Normal* - ULN) vai aknu transamināžu daudzums normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 5 reizes, nākamās Glivec devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz lielumam, kas ir <1,5 ULN, bet transamināžu koncentrācija atjaunojas līmenī, kas ir <2,5 ULN. Pēc tam, samazinot Glivec dienas devu, terapiju ir atļauts turpināt. Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg dienā, vai no 800 mg līdz 600 mg, bet bērniem – no 340 mg/m² līdz 260 mg/m² dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Indikācijas, kad, smagas neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā, nepieciešams samazināt preparāta devu vai terapiju pārtraukt, ir norādītas turpmākajā tabulā.

Devas korekcija neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā:

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
CML hroniskā fāze, MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).3. Gadījumā, ja recidivē ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$, atkārti p. 1. un terapiju turpina ar samazinātu, 300 mg lielu Glivec devu.
CML hroniskā fāze pediatrijas pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$.2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).3. Gadījumā, ja recidivē ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$, atkārti p. 1. un terapiju turpina ar samazinātu, 260 mg/m² lielu Glivec devu.
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)	^a ANC $<0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none">1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija).2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Glivec devu samazina līdz 400 mg.3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg.4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju turpina ar 300 mg lielu Glivec devu.

CML akcelerācijas fāze bērniem un blastu krīze (sākotnējā deva - 340 mg/m ²)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocītu daudzums <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Glivec devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1 x 10⁹/l un trombocītu daudzums ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju turpina ar 200 mg/m² lielu Glivec devu.
DFSP (sākmdeva 800 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārtraukt Glivec terapiju, līdz ANC ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Atsākt ārstēšanu ar Glivec 600 mg devā. 3. Ja ANC atkal ir <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtojiet 1. punktu un atsāciet terapiju ar mazāku Glivec devu - 400 mg.
ANC = absolūtais neitrofilu skaits ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgās terapijas		

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Nav pieredzes lietošanai bērniem ar CML līdz 2 gadu vecumam un ar Ph+ALL līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieredze lietošanai bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Imatiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta klīniskajos pētījumos. Pašlaik pieejamie publicētie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nevar.

Aknu mazspēja

Imatiniba vielmaiņas procesi galvenokārt notiek aknās. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Ja nav pietiekamas panesamības, devu var samazināt (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu klasifikācija:

Aknu darbības traucējumi	Aknu darbības pārbaudes
Viegli	Kopējais bilirubīns: = 1,5 ANR ASAT: >ANR (var būt normāls vai <ANR, ja kopējā bilirubīna līmenis ir >ANR)
Vidēji smagi	Kopējais bilirubīns: >1,5–3,0 ANR ASAT: jebkāds
Smagi	Kopējais bilirubīns: >3–10 ANR ASAT: jebkāds

ANR = augšējā normas robeža iestādē

ASAT = aspartāta aminotransferāze

Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru disfunkciju vai kuriem tiek veikta dialīze, par sākumdevu jālieto minimālā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Devu var mazināt, ja rodas blakusparādības. Ja panesamība ir laba, devu var palielināt nepietiekamas efektivitātes gadījumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ar gados vecākiem cilvēkiem specifiski imatiniba farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Klīnisko pētījumu laikā, iekļaujot vairāk kā 20% pacientu vecumā no 65 gadiem, nozīmīgas preparāta farmakokinētikas izmaiņas, kas saistītas ar pacienta vecumu, nav konstatētas. Gados vecākiem cilvēkiem specifiskas preparāta devas ieteikt nav nepieciešams.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Glivec ordinē kopā ar citām zālēm, ir iespējama mijiedarbība. Lietojot Glivec kopā ar proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, noteiktiem makrolīdu grupas līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoziņu, takrolīmu, sirolīmu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezumību, docetakselu, hinidīnu) vai varfarīnu un citiem kumarīna atvasinājumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga imatiniba un zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu, vai asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem) lietošana var ievērojami vājināt Glivec iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tādējādi ir jāizvairās vienlaicīgi ordinēt spēcīgus CYP3A4 induktorus un imatinību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipotireoze

Pacientiem, kam veikta tireoidektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju Glivec terapijas laikā, ziņots par klīniskiem hipotireozes gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*TSH - thyroid-stimulating hormone*) līmenis.

Hepatotoksicitāte

Glivec vielmaiņas procesi galvenokārt notiek aknās un tikai 13% devas izdalās caur nierēm. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) rūpīgi jākontrolē perifērā asinsaina un aknu fermentu daudzums (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ir jāievēro, ka GIST slimniekiem iespējamas metastāzes aknās, kā dēļ ir iespējami aknu darbības traucējumi.

Saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tai skaitā aknu mazspēju un aknu nekrozi. Imatinību kombinējot ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām novērots palielināts skaits smagu ar aknām saistītu blakusparādību. Nepieciešams rūpīgi kontrolēt aknu darbību gadījumos, kad imatinibs tiek kombinēts ar ķīmijterapijas shēmām, kas, kā zināms, saistītas ar aknu disfunkciju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidrums aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesenu diagnosticētu CML, kas lieto Glivec, ir aprakstīta smaga šķidrums aizture (eksudatīvs pleirīts, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādējādi ir ļoti ieteicams kontrolēt pacienta svaru. Negaidīts, straujš pacienta ķermeņa masas pieaugums ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāordinē piemēroti uzturoši un terapeitiski pasākumi. Klīnisko pētījumu laikā iepriekš nosauktās parādības biežāk novēroja gados vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds slimības. Tādējādi, ja pacientam ir sirds darbības traucējumi, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimībām

Pacienti ar sirds slimībām, sirds mazspējas riska faktoriem vai nieru mazspēju anamnēzē ir rūpīgi jānovēro, un ikviens pacients ar sirds vai nieru mazspēju saistītiem simptomiem ir jāizmeklē un jāārstē.

Pacientiem ar hipereozinofīlijas sindromu (HES) ar slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā bijuši atsevišķi kardiogēniskā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi, kas saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, kad tika pielietoti sistēmiskie steroīdi, asinsriti nodrošinot pasākumi un uz laiku tika pārtraukta imatiniba lietošana. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/CEL pacientiem nepieciešams rūpīgi izvērtēt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecību.

Mielodisplāziskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofīlu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīti ar augstu eozinofīlu līmeni, pirms imatiniba lietošanas apsverama konsultācija pie kardioloģijas speciālista, ehokardiogrammas veikšana un seruma troponīna noteikšana. Ja kādas no šo pārbažu rezultātiem uzrāda novirzes, ārstēšanas sākumā apsverama kardioloģijas speciālista uzraudzība un profilaktiska sistēmisko steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaikus ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ir aprakstīta gan kuņģa-zarnu trakta, gan intratumorālā asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievērojot pieejamos datus, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi) nav konstatēti. Tādēļ GIST slimnieki, ievērojot jebkādas etioloģijas asiņošanas iespēju, paaugstināta riska grupā neietilpst. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un asiņošanas tendence ir attiecināmas uz GIST klīniskās gaitas īpašībām, visiem šāda veida pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

Turklāt pacientiem ar CML, ALL un citām slimībām (skatīt 4.8. apakšpunktu) pēcreģistrācijas periodā ziņots par kuņģa antrālo vaskulāro ektāziju (GAVE – *gastric antral vascular ectasia*) – retu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas iemeslu. Nepieciešamības gadījumā var apsvērt ārstēšanas ar Glivec pārtraukšanu.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) attīstības risku, pirms ārstēšanas ar Glivec uzsākšanas nepieciešams veikt klīniski nozīmīgas dehidratācijas korekciju un augsta urīnskābes līmeņa asinīs terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši *Bcr-Abl* tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Tasigna, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Tasigna, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fototoksicitāte

Jāizvairās no tiešas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina fototoksicitātes riska dēļ, kas ir saistīts ar imatiniba lietošanu. Pacienti ir jāinformē par piesardzības pasākumiem, tādiem kā aizsargājoša apģērba un sauļošanās krēma ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*) lietošanu.

Trombotiska mikroangiopātija

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitoru (TKIs) lietošana saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), tajā skaitā individuālu gadījumu ziņojumiem par Glivec (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto Glivec, rodas laboratoriskas vai klīniskas atrades, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ir jāpārtrauc un rūpīgi jāizvērtē TMA, tajā skaitā nosakot ADAMTS13 aktivitāti un anti-ADAMTS13 antivielas. Ja anti-ADAMTS-13 antivielu līmenis ir paaugstināts kombinācijā ar zemu ADAMTS 13 aktivitāti, ārstēšanu ar Glivec nedrīkst turpināt.

Laboratoriskie izmeklējumi

Glivec terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. CML slimnieku ārstēšana ar Glivec ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju, tomēr šķiet, ka šīs citopēnijas ir saistītas ar ārstējamās slimības stadiju. Salīdzinot ar pacientiem, kam CML ir hroniskā fāzē, pacientiem CML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos citopēniju novēro biežāk. Kā ieteikts apakšpunktā 4.2., Glivec terapiju ir iespējams pārtraukt vai samazināt preparāta devu.

Pacientiem, kas saņem Glivec, regulāri jākontrolē aknu funkcija (transamināzes, bilirubīns un sārmainā fosfatāze).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, paaugstināta alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltuma, kas saista imatinibu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto minimālā sākuma deva. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanā jāievēro piesardzība. Devu var samazināt, ja rodas blakusparādības (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšana ar imatinibu var būt saistīta ar klīniski nozīmīgām nieru funkciju izmaiņām. Tādēļ nieru funkcijas ir jāizvērtē pirms terapijas ar imatinibu uzsākšanas un rūpīgi jākontrolē terapijas laikā, īpašu uzmanību veltot pacientiem ar nieru funkciju traucējumu riska faktoriem. Ja tiek novēroti nieru darbības traucējumi, jānozīmē atbilstoša rīcība un ārstēšana saskaņā ar standarta ārstēšanas vadlīnijām.

Pediātriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu. Novērošanas pētījumā pediātriskā populācijā ar CML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par auguma standartnovirzes vērtības mediānas statistiski būtisku samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divām mazām apakšgrupām neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Līdzīgi rezultāti tika novēroti novērošanas pētījumā ALL bērnu populācijā. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicams regulāri pārbaudīt bērna augumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inhibē P450 izofermenta CYP3A4 aktivitāti (piemēram, proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, tai skaitā ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols; noteikti makrolīdu grupas līdzekļi, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un telitromicīns), var palēnināt imatiniba vielmaiņas procesus un paaugstināt tā koncentrāciju. Veseliem pētījumu objektiem gadījumā, ja imatinibu ievadīja vienlaicīgi ar vienu ketokonazola devu (CYP3A4 inhibitoris), novēroja nozīmīgu preparāta iedarbības pastiprinājumu (vidējās C_{max} un AUC vērtības pieauga par attiecīgi 26% un 40%). Vienlaicīgi ordinējot Glivec un CYP3A4 grupas fermentu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai *Hypericum perforatum*, zināmi kā asinszāles preparāti) var ievērojami vājināt Glivec iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, pēc kā sekoja viena 400 mg Glivec deva, salīdzinot ar lielumiem, kas novēroti, rifampicīnu nelietojot, C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ samazinājās par vismaz attiecīgi 54% un 74%. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas laikā ar Glivec saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var mainīt Glivec

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka tas inhibē CYP3A4. Tādējādi, vienlaicīgi nozīmējot Glivec un CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoziātu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezomību, docetakselu un hinidīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Glivec var paaugstināt citu CYP3A4 metabolizēto zāļu koncentrāciju plazmā (t.i., triazol-benzodiazepīnus, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatorus, dažus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, t.i., statīnus u.c.).

Tā kā ir zināms par pastāvošu paaugstināto asiņošanas risku sakarā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija), pacientiem, kam nepieciešami antikoagulanti, ir jāievada mazmolekulārais vai standarta heparīns, nevis kumarīna atvasinājumi, piemēram, varfarīns.

In vitro apstākļos Glivec koncentrācijas, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izofermentu CYP2D6. Lietojot imatiniba 400 mg devu divas reizes dienā, tika novērots CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākums, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Devas pielāgošana nav nepieciešama, lietojot imatinibu kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, tomēr piesardzība jāievēro, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver iespēja veikt klīnisku uzraudzību.

In vitro Glivec nomāc paracetamola O-glikuronidāciju ar K_i vērtību 58,5 mikromol/l. Šī inhibīcija nav novērota *in vivo* pēc 400 mg Glivec un 1000 mg paracetamola lietošanas. Lielākas Glivec un paracetamola devas nav pētītas.

Tādēļ, lietojot vienlaikus Glivec un paracetamolu lielās devās, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kam veikta tireoidektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju Glivec terapijas laikā, var pazemināties levotiroksīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

Ir pieejama klīniskā pieredze par Glivec lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem ar Ph+ ALL, bet zāļu-zāļu mijiedarbība starp imatinibu un ķīmijterapijas režīmiem nav pilnībā noskaidrota. Iespējama imatiniba izraisīto blakusparādību, piemēram, hepatotoksicitātes, mielosupresijas un citu blakusparādību, pastiprināšanās, un saņemti ziņojumi, ka vienlaicīga lietošana kopā ar L-asparagināzi var tikt saistīta ar palielinātu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ lietojot Glivec kombinācijā jāievēro īpaša piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Glivec jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem sievietēm, kuras lietojušas Glivec. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks auglim nav zināms. Glivec grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ja preparātu lieto grūtniecības laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos ar cilvēka mātes pienu ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties ar cilvēka mātes pienu. Pētījumā vienai pacientei noteikts, ka attiecība starp imatiniba un tā metabolīta koncentrāciju mātes pienā un asinīs ir attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka imatiniba metabolīts pārsvarā izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu iedarbība būs zema (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietēm barot bērnu ar krūti nav atļauts ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Glivec.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti, kaut arī tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma Glivec, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Ārstēšanas laikā ar Glivec pacientiem, kuriem ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti ir jābrīdina, ka imatiniba terapijas laikā tiem ir iespējamās nevēlamas blakusparādības, piemēram, reiboņi, neskaidra redze vai miegainība. Tādējādi, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pacientiem ar ļaundabīgām slimībām ir iespējami dažādi neskaidras izcelsmes stāvokļi, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības, ko, sakarā blakusslimību simptomu dažādību, slimības progresiju un dažādu zāļu vienlaicīgu lietošanu, ir grūti novērtēt.

CML klīnisko pētījumu laikā sakarā ar to izraisītām nevēlamām blakusparādībām zāļu lietošana tika pārtraukta 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas. GIST pētījumu laikā sakarā ar šo zāļu izraisītām nevēlamām blakusparādībām terapija tika pārtraukta 4% pacientu.

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, ir līdzīgas. Salīdzinot ar GIST slimniekiem, CML gadījumā biežāk novēro kaulu smadzeņu darbības nomākumu, kas, iespējams, ir saistīts ar blakusslimību. Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST, 7 (5%) pacientiem novēroja 3 vai 4 smaguma pakāpes (pēc CTC terminoloģijas) asiņošanu kuņģa – zarnu traktā (3 pacientiem), 3 pacientiem – intratumorālu asiņošanu, un 1 pacientam – vienlaicīgi abas parādības. Audzēji kuņģa – zarnu traktā var būt vieta, kur novēro kuņģa – zarnu trakta asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa – zarnu trakta asiņošana dažkārt var būt smaga vai nāvējoša. Visbiežāk ($\geq 10\%$ gadījumu), abos gadījumos aprakstītās, ar šo zāļu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir izpaudušās kā viegls nelabums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, vājums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visu pētījumu laikā bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – virs acu dobumiem un ekstremitāšu apakšējā daļā. Tomēr šīs tūskas reti ir bijušas smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos preparātus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot Glivec devu.

Pacientiem ar Ph+ ALL, imatinibu kombinējot ar lielu ķīmijterapijas devu shēmām, var novērot pārejošu aknu toksicitāti transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmijas veidā. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šim brīdim saņemtie ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām bērniem atbilst šī brīža zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem ar Ph+ ALL. Drošuma datu bāze bērniem ar Ph+ALL ir ļoti ierobežota, tomēr nav identificēti jauni drošuma riski.

Jaukta tipa nevēlamām blakusparādībām, kas izpaužas kā, piemēram, pleiras eksudāts, ascīts, plaušu tūska un straujš svara pieaugums ar virspusēju tūsku vai bez tās, ir iespējams piešķirt kopīgu apzīmējumu “šķidrums aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku atliekot Glivec lietošanu un izmantojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr atsevišķos gadījumos var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem blastu krīzes apstākļos un kompleksu klīnisku eksudatīvu pleirītu, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē, ir iestājusies nāve. Klīniskajos pētījumos, kuros iesaistīti bērni, īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz preparāta lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos ir uzskaitītas turpmāk. Tās ir sistematizētas pēc orgānu sistēmas un biežuma. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, biežākās vispirms.

Tabulā Nr. 1 ir minētas blakusparādības un to biežums.

Tabula Nr. 1 Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nazofaringīts, pneimonija ¹ , sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse
<i>Reti</i>	Sēnīšu infekcija
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, laundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
<i>Bieži</i>	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofīlija, limfadenopātija
<i>Reti</i>	Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Anoreksija
<i>Retāk</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalciēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti</i>	Hiperkaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	Bezmiegs
<i>Retāk</i>	Depresija, pavājināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, jušanas traucējumi
<i>Retāk</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulāra tūska
<i>Reti</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti</i>	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ^{11*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, nepatīkama sajūta vēderā, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, zarnu iekaisīga slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulāri izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta zilumu veidošanās tendence, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi, panikulīts ¹²
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), pemfiguss*
<i>Nav zināmi</i>	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> – DRESS)*, pseidoporfirija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, arī mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums, osteonekroze*
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urīnēšanas biežums
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūtīs, savārgums

Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

* Par šī tipa reakcijām ziņots galvenokārt Glivec pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tie ietver spontānos gadījumu ziņojumus, kā arī notiekošajos pētījumos, paplašinātas pieejamības programmās, klīniskās farmakoloģijas pētījumos un neapstiprinātu indikāciju zinātniskajos pētījumos novērotās nopietnās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots nenoteikta lieluma populācijā, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatiniba iedarbību.

- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu CML un pacientiem ar GIST.
- 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
- 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tostarp sastrēguma sirds mazspēju pacientiem ar transformētu CML novēroja biežāk nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu CML (CML-AP un CML-BC).
- 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu CML (CML-AP un CML-BC) nekā pacientiem ar hronisku CML.
- 6+7 Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana visbiežāk novērota pacientiem ar GIST.
- 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
- 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
- 10 Muskuļu un kaulu sāpes un traucējumi pacientiem ar CML novēroti biežāk nekā pacientiem ar GIST.
- 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.
- 12 Tajā skaitā mezglainā eritēma.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijas

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, jo īpaši – neitropēnija un trombocitopēnija. Lietojot lielas preparāta devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījuma laikā), parādību novēro biežāk, tomēr citopēniju biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocītu daudzums $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimības akcelerācijas fāzē, salīdzinot ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju), novēro 4 un 6 reizes biežāk (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju). Pacientiem, kam nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4 smaguma pakāpes neitropēniju ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocītu daudzums $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un $< 1\%$ pacientu. Laika vidējais intervāls starp neitropēnijas un trombocitopēnijas epizodēm ir attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti ir iespējams ārstēt, vai nu samazinot preparāta devu, vai Glivec lietošanu pārtraucot. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi. Pediatrijas pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, t.s. neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaudās dažu mēnešu laikā tūlīt pēc terapijas uzsākšanas.

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST 3. un 4. smaguma pakāpes anēmija ir aprakstīta attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. Vismaz dažiem pacientiem šī anēmija var būt saistīta ar asiņošanu kuņģa – zarnu traktā vai intratumorālu asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes neitropēnija ir novērota attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēnija – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija nevienam pacientam neattīstījās. Leikocītu (*White Blood Cells* - WBC) un neitrofilu daudzuma samazinājumu galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo parametru vērtības bija relatīvi stabilas.

Biokīmija

CML slimniekiem novēroja izteiktu transamināžu (<5%) vai bilirubīna (<1%) līmeņa palielināšanos un to parasti ārstēja, samazinot devu vai pārtraucot preparāta lietošanu (šo epizožu vidējais ilgums bija aptuveni viena nedēļa). Aknu darbības laboratorisko raksturlielumu patoloģisku pārmaiņu dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca mazāk nekā 1% CML slimnieku. GIST slimniekiem (B2222 pētījums) 6,8% gadījumu novēroja 3. vai 4. pakāpes ALAT (alanīna aminotransferāzes) līmeņa palielināšanos un 4,8% gadījumu – 3. vai 4. pakāpes ASAT (aspartāta aminotransferāzes) līmeņa palielināšanos. Bilirubīna līmeņa pieaugums bija zem 3%.

Ir bijuši citolītiska un holestātiska hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, no kuriem daži ir bijuši fatāli (ieskaitot vienu pacientu, kas bija saņēmis lielu paracetamola devu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

Saistībā ar *Bcr-Abl* TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par preparāta devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Literatūrā aprakstīti un saņemti spontāni ziņojumi par atsevišķiem Glivec pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā saņemto ziņojumu iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk:

Pieaugušo populācija

1200 līdz 1600 mg (ārstēšanas ilgums variē no 1 līdz 10 dienām): slikta dūša, vemšana, caureja, izsitumi, eritēma, tūska, pietūkums, nogurums, muskuļu spazmas, trombocitopēnija, pancitopēnija, sāpes vēderā, galvassāpes, samazināta ēstgriba.

1800 līdz 3200 mg (maksimāli 3200 mg dienā 6 dienu periodā): nespēks, mialģija, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sāpes kuņģa-zarnu traktā.

6400 mg (viena deva): literatūrā aprakstīts viens gadījums par pacientu, kuram attīstījās slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, sejas pietūkums, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

8 līdz 10 g (viena deva): saņemti ziņojumi par vemšanu un sāpēm kuņģa-zarnu traktā.

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leikocītu skaits asinīs un attīstījās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs proteīnu-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (CŠF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocītu augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt procesus šūnā, ko mediē šo receptoru kināžu aktivācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielu – tirozīna kināzes inhibitors, kas *in vitro*, šūnās un *in vivo* spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīna kināzi. Viela selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaiģās leukēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML, kā arī akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) slimniekiem.

In vivo izmantojot Bcr-Abl pozitīvas audzēja šūnas dzīvnieku modeļos, savienojumam kā atsevišķai vielai ir pretaudzēju aktivitāte.

Imatinibs inhibē arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora atvasinātajās trombocītu (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, stumbra šūnu faktorā (*Stem Cell Factor* - SCF) un c-Kit šūnās. Viela inhibē arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF un SCF. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija kā saplūšanas sekas ar dažādiem partnerolbaltumiem vai metaboliska PDGF producēšana. Imatinibs nomāc šūnu signālu pārvadi un proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Glivec efektivitāti pamato kopējā hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas pakāpe un dzīvildze bez progresēšanas. Nav kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabojumu vai dzīvildzes pieaugumu, izņemot nesen diagnosticētas CML hroniskā fāzē.

Ar pacientiem, kam diagnosticēta Filadelfijas hromosomas pozitīva (Ph⁺) CML progresijas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozes vai CML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN), ir veikti trīs plaši, atklāti, daudzcentru starptautiski, randomizēti II fāzes pētījumi. Ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta Ph⁺ CML, ir veikts viens, plašs, atklāts starptautisks daudzcentru nejaušināts III fāzes pētījums. Turklāt, divu I fāzes un viena II fāzes pētījumu laikā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% līdz 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% līdz 12% pacientu vecums bija ≥70 gadi.

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē

Šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem salīdzināja terapijas veidu, izmantojot Glivec monoterapijas veidā un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kam reakcija uz terapiju izpalika (pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (*Complete haematological response - CHR*) izpaliek pēc 6 mēnešu ilgās terapijas, pieaug (*White Blood Cells – WBC*), 24 mēnešu laikā nav novērota nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija – MCyR), reakcija uz terapiju tika zaudēta (zūd CHR vai MCyR) vai novēroja smagu izvēlētajā terapijas veida nepanesamību, tika atļauts pāriet uz citu terapijas veidu. Pacienti, kurus ārstēja ar Glivec, saņēma 400 mg preparāta dienā. Pacienti, ko ārstēja ar IFN, subkutāni saņēma IFN mērķa devu – 5 MSV/m² dienā, kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, pa 553 katram ārstēšanas veidam. Sākotnējie slimnieku stāvokli raksturojošie parametri, salīdzinot abas terapijas grupas, bija labi balansēti. Vidējais vecums bija 51 gads (18–70 gadu intervālā), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. No pacientu skaita 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas vidējais pirmās rindas terapijas ilgums bija 82 un 8 mēneši attiecīgi Glivec un IFN grupās. Vidējais otrās rindas terapijas ar Glivec ilgums bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma par pirmās rindas zālēm Glivec, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Primārais preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkts ir dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija ir definēta kā viena no sekojošām parādībām: progresija līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nerasniedz CHR, WBC daudzuma pieaugums, neraugoties uz piemērotiem terapeitiskiem pasākumiem. Ievērojama citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības novērtēšana), laika posms līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkti. Dati par reakciju ir norādīti tabulā Nr. 2.

Tabula Nr. 2 Reakcija nesēn diagnosticētas CML pētījuma laikā (84 mēnešu dati)

Labākā atbildes reakcija	Glivec n=553	IFN + Ara-C n=553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR proporcija n (%) [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga reakcija n (%) [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Pilnīgs CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļējs CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Nozīmīga reakcija pēc 24 mēnešiem (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nozīmīga reakcija pēc 84 mēnešiem (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fišera tests		
** molekulārās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem		
Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma):		
Leikocītu skaits <10 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20%, nav ekstramedulāras ietekmes.		
Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph ⁺ metafāze), daļēja (1% - 35%), neliela (36% - 65%) vai minimāla (66% - 95%). Nozīmīga atbildes reakcija (0% - 35%) apvieno daļējas un pilnīgas atbildes reakcijas.		
Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: perifērajās asinīs Bcr-Abl kopiju daudzums samazinājies ≥3 logaritmiem (nosakot ar reāla laika kvantitatīvo reversās transkriptāzes PCR testu), salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli.		

Pilnīgas hematoloģiskās atbildreakcijas biežums, nozīmīgas citoģenētiskās atbildreakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildreakcijas biežums pēc pirmās rindas terapijas tika aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildreakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas dienā. Aprēķinātais kopējais atbildreakciju daudzums pēc pirmās rindas terapijas ar Glivec, lietojot šo metodi, attiecīgi uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem, kā arī attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

7 gadu ilgā novērošanas periodā Glivec grupā radās 93 (16,8%) progresēšanas gadījumi: 37 (6,7%) bija progresija uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi, 31 (5,6%) McyR zudums, 15 (2,7%) CHR zudums vai leikocītu skaita palielināšanās un 10 (1,8%) bija ar CML nesaistīta nāve. Pretēji tam IFN+Ara-C grupā bija 165 (29,8%) progresēšanas gadījumi, no kuriem 130 radās pirmās rindas terapijas laikā ar IFN+Ara-C.

Aprēķinātais pacientu daudzums bez progresēšanas uz paasinājumu vai blastu krīzi pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks Glivec grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5% pret 85,1% pacientu, p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums līdz paasinājuma fāzei vai blastu krīzei mazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātā dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc 84 mēnešiem bija 81,2% Glivec grupā un 60,6% kontroles grupā (p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums jebkurā Glivec grupā laika gaitā arī samazinājās.

Glivec un IFN+Ara-C grupās kopumā nomira attiecīgi 71 (12,8%) un 85 (15,4%) pacienti. Pēc 84 mēnešiem aprēķinātā vispārējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90) pret 83,3% (80, 87) randomizētās Glivec un IFN+Ara-C grupās ($p=0,073$, log-rindas tests). Šo laika līdz gadījumam iznākumu stipri ietekmē lielais terapijas maiņas biežums no IFN+Ara-C uz Glivec. Glivec terapijas ietekme uz dzīvildzi nesniedz diagnosticētas CML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņoto Glivec datu analizē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n=325$) identiskā terapijas shēmā. Šai retrospektīvajā analizē tika pierādīts Glivec pārkāpums pār IFN+Ara-C vispārējās dzīvildzes ziņā ($p<0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) Glivec pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Pacientiem Glivec grupā citoģenētiskās un molekulārās atbildreakcijas pakāpei bija skaidri redzama ietekme uz ilgstošiem iznākumiem. Tika aprēķināts, ka 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi pēc 84 mēnešiem, bet tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz smagāku CML pēc 84 mēnešiem ($p<0,001$ kopumā, $p=0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkripcijas samazinājumu vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā iespējamība, ka neatkārtosies paasinājuma fāze/blastu krīzes, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rādītāji tika iegūti izvēloties par atskaites punktu 18-mēnešu periodu.

Šajā pētījumā bija pieļaujama devas palielināšana no 400 mg dienā līdz 600 mg dienā, pēc tam no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā. Pēc 42 mēnešus ilgas novērošanas 11 pacientiem konstatēja apstiprinātu citoģenētiskās atbildes reakcijas zudumu (4 nedēļu laikā). No šiem 11 pacientiem, 4 pacientiem devu palielināja līdz 800 mg dienā, 2 no tiem atguva citoģenētisko atbildes reakciju (1 daļēji un 1 pilnībā, pēdējam tika sasniegta arī molekulārā atbildes reakcija), bet no 7 pacientiem, kam nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu blakusparādību procentuālais daudzums bija lielāks 40 pacientiem, kam devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n=551$). Biežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa palielināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu

Ārstēja 532 pieaugušos, preparāta sākotnējā deva – 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacienti vidēji 14 mēnešus saņēma IFN terapiju ar $\geq 25 \times 10^6$ SV devām nedēļā. Visiem pacientiem slimība bija vēlīnā hroniskā fāzē, vidējais laiks kopš diagnozes – 32 mēneši. Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas pakāpe (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph⁺ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu iestājās nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas 53% pacientu bija pilnīga (apstiprināts 43% pacientu), skatīt tabulu Nr. 3. Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimības paasinājuma fāze

Pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie slimības akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, leikozes simptomu trūkums (piemēram, blastu klīrenss no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu raksturlielumu atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanās hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģisku atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (skatīt tabulu Nr. 3.). Ir būtiski, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% pacientu (apstiprināts 16% pacientu). Pacientiem, kas saņēma 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā vidējā dzīvildze bez slimības progresijas pazīmēm un kopējā dzīvildze bija attiecīgi 22,9 un 42,5 mēneši.

Mieloīda blastu krīze

Pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdu blastu krīzi. 95 pacienti (37%) slimības akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju ("iepriekš ārstētie" pacienti), kamēr 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, ko aprakstīja kā vai nu pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkums vai slimības atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu). Salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar 400 mg lielu preparāta devu (16%, $p=0,0220$), starp pacientiem, ko ārstēja ar 600 mg lielu preparāta devu (33%), atbildes reakcija iestājās biežāk. Pašlaik gaidāmo vidējo dzīvildzi iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem vērtē kā attiecīgi 7,7 un 4,7 mēnešus ilgu.

Limfoida blastu krīze

I fāzes pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots (n=10). Hematoloģiskās atbildes reakcijas pakāpe bija 70%. Tās ilgums – 2 līdz 3 mēneši.

Tabula Nr. 3 Atbildes reakcija pieaugušajiem CML pētījumu laikā

	Pētījums 0110 37 mēnešu dati Hroniskā fāze, Neveiksmīga terapija ar IFN (n=532)	Pētījums 0109 40,5 mēnešu dati Akcelerācijas fāze (n=235)	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloida blastu krīze (n=260)
	% pacientu (TI _{95%})		
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija CHR)	95%	42%	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia</i> - NEL)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase</i> - RTC)	Nav piemērojams	17%	18%
Nozīmīga citogēnētiska atbildes reakcija ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Pilnīga	53%	20%	7%
(Apstiprināta ³) [95% TI]	(43%) [38,6–47,2]	(16%) [11,3–21,0]	(2%) [0,6–4,4]
Daļēja	12%	7%	8%
<p>¹Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma): CHR: pētījums 0110 [WBC <10 x 10⁹/l, trombocītu skaits <450 x 10⁹/l, mielocīti + metamielocīti asinīs <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20% un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 un 0109 [ANC ≥1,5 x 10⁹/l, trombocītu skaits ≥100 x 10⁹/l, asinīs nav blastu, BM blastu daudzums <5% un nav ekstramedulāru patoloģiju] NEL: kritēriji atbilst CHR, bet ANC ≥1 x 10⁹/l un trombocītu skaits ≥20 x 10⁹/l (tikai pētījumos Nr. 0102 un 0109) RTC: <15% BM un PB, <30% blastu + promielocītu BM un PB, <20% bazofilu PB, nav ekstramedulāru patoloģiju (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos Nr. 0102 un 0109) BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis</p> <p>²Citogēnētiskās atbildes reakcijas kritēriji: nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph⁺ metafāzes), daļēja (1–35%).</p> <p>³Pilnīga citogēnētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot nākamo kaulu smadzeņu audu citogēnētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.</p>			

Pediātriskā populācija

I fāzes pētījumā, kura laikā paaugstināja preparāta devas, pavisam tika iekļauti 26 pediātriskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar CML hroniskā fāzē (n = 11), kā arī ar blastu krīzi vai akūtu Ph⁺ leikozi (n = 15). Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu iepriekšēju terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija, izmantojot vairākus preparātus. Pacienti saņēma 260 (n = 5), 340 (n = 9), 440 (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielām preparāta devas dienā. No 9 pacientiem ar hronisku CML, par kuriem pieejamai citoģenēzes dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju, kur MCyR pakāpe bija 77%.

Kopumā atklāta tipa, daudzcentru, monogrupas II fāzes pētījumā tika iesaistīti 51 pediātrijas pacients ar jaunatklātu un neārstētu CML hroniskā fāzē. Pacienti bez pārtraukuma saņēma Glivec 340 mg/m²/dienā devu, jo netika novērota toksicitātes parādības, kam būtu nepieciešama devas samazināšana. 8 nedēļu laikā pēc Glivec terapijas uzsākšanas pediātrijas pacientiem ar CML novēroja strauju atbildes reakciju veidošanos, sasniedzot 78% no pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas (CHR). Augstais CHR līmenis saistīts ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakcijas (CCyR) veidošanos 65% apmērā, kas ir salīdzināms ar rezultātiem pieaugušiem pacientiem. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju novēroja vēl 16% pacientu, kur MCyR pakāpe bija 81%. Vairākums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR), atbildes reakciju sasniedza vidēji 3 līdz 10 mēnešu laikā, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķinātajiem 5,6 mēnešiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Glivec visās pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Filadelfijas hromosomas (bcr-abl translokācija) pozitīvu hronisku mieloleikozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Tikko diagnosticēts Ph+ ALL

Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 nesen diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to kā vienīgo līdzekli, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Kad glābjošā terapija ar imatinibu tika lietota pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība pēc 2 terapijas nedēļām bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazinājumu ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā (p=0,02). Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt tabulu Nr. 4.), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma dizainu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan remisijas ilguma (p=0,01), gan dzīvildzes bez slimības ziņā (p=0,02).

211 nesen diagnosticētu Ph+ ALL pacientu grupā novērotie rezultāti četros nekontrolētos klīniskos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) saskan ar rezultātiem, kas aprakstīti iepriekš. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt tabulu Nr. 4.) izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 90% (19 no 21 novērtējama pacienta). Pilnīga molekulāra atbildes reakcija bija 48% (49 no 102 novērtējamiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un divu iepriekšējo pētījumu (AJP01 un AUS01) rezultātus (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabula Nr. 4 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3., 4., 5. dienā lietojot i.v.; MTX 12 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² 6.-7., 13.-16. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 1 mg 7. un 14. dienā lietojot i.v.; IDA 8 mg/m ² 7., 8., 14. un 15. dienā lietojot i.v. (0,5 h); CP 500 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.(1 h); Ara-C 60 mg/m ² 22.-25., 29.-32. dienā lietojot i.v.
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² 1. un 15. dienā lietojot i.v. (24 h); 6-MP 25 mg/m ² 1.-20. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 h); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 h).
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² 1.-3., 15.-16. dienā lietojot i.v.; VCR 2 mg kopējā devā 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot i.v.; CP 750 mg/m ² 1. un 8. dienā lietojot i.v.; Prednizons 60 mg/m ² 1.-7., 15.-21. dienā lietojot iekšķīgi; IDA 9 mg/m ² 1.-28. dienā lietojot iekšķīgi; MTX 15 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Ara-C 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Metilprednizolons 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli.
Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h 1.-4. dienā lietojot i.v.(3 h); Mitoksantrons 10 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli; Metilprednizolons 40 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 2 mg 6., 13. un 20. dienā lietojot i.v.; Daunorubicīns 45 mg/m ² 6.-7., 13.-14. dienā lietojot i.v.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² 26. un 46. dienā lietojot i.v. (1 h); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā lietojot i.v. (1 h); 6-MP 60 mg/m ² 26.-46. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; vindsēns 3 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.; MTX 1,5 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h); etoposīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā lietojot i.v. (1 h); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā lietojot i.v. (3 h, q 12 h).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (3 h); Daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (1 h); Vinkristīns 1,3 mg/m ² 1., 8., 15. un 21. dienā lietojot i.v.; Prednizolons 60 mg/m ² /dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h) un Ara-C 2 g/m ² 2-3. dienā lietojot i.v. (q 12 h), atkārtojot 4 reizes
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² 1. dienā lietojot i.v.; Prednizolons 60 mg/m ² 1-5. dienā lietojot iekšķīgi.

Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD režīms: CP 300 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (3 h, q 12 h); Vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā lietojot i.v.; Doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā lietojot i.v. (24 h); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h); Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā lietojot i.v. (2 h, q 12 h) (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg katru mēnesi lietojot i.v. 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visi ārstēšanas režīmi ietver steroidu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediātriskā populācija

I2301, atvērta tipa, daudzcentru, sekvenciālu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā kopumā tika iekļauti 93 bērni, pusaudži un gados jauni pieaugušie (vecumā no 1 līdz 22 gadiem) ar Ph+ ALL, kuri tika ārstēti ar Glivec (340 mg/m²/dienā) kombinācijā ar intensīvu ķīmijterapiju pēc indukcijas terapijas. Glivec tika periodiski lietots 1.-5. kohortās, no kohortas uz kohortu palielinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanas brīdi; 1. kohortā izmantoja viszemākās intensitātes terapiju un 5. kohortā izmantoja visaugstākās (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot Glivec dienas devu) intensitātes terapiju ar Glivec. Ilgstoša Glivec lietošana terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar kontroles grupu (n=120), kuri saņēma standarta ķīmijterapiju bez Glivec, uzlaboja 4 gadu dzīvildzi bez slimības gadījumiem (*event-free survival* - EFS) (attiecīgi 69,6% vs. 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacientu saņēma hemopoēzes cilmes šūnu transplantātu.

Tabula Nr. 5 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā

Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1-4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
---	--

G-CSF = granulocītu koloniju stimulējošais faktors, VP-16 = etoposīds, MTX = metotreksāts, IV = intravenozi, SC = subkutāni, IT = intratekāli, PO = perorāli, IM = intramuskulāri, ARA-C = citozīna arabinozīds, CPM = ciklofosfamīds, VCR = vinkristīns, DEX = deksametazons, DAUN = daunorubicīns, 6-MP = 6-merkaptopurīns, *E.Coli* L-ASP = L-asparagināze, PEG-ASP = PEG asparagināze, MESNA= 2-merkaptotēnsulfonāta nātrija sāls, iii= vai kamēr MTX līmenis ir <0,1 μM, q6h = ik pēc 6 stundām, Gy= grejs

Pētījums AIT07 bija daudzcentru, atvērta tipa, randomizēts II/III fāzes pētījums, kurā tika iekļauti 128 pacienti (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), un kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Drošuma dati no šī klīniskā pētījuma atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējošs/refraktārs Ph+ ALL

Kad imatinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģisku atbildes reakciju konstatēja 30% (9% pilnīgu), nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejas programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamam pacientam svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analīzē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze Glivec lietošanai šajā indikācijā ir ļoti ierobežota un ir balstīta uz noteikto hematoloģisko un citoģenētisko atbildes reakciju rādītājiem. Nav klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu dzīvildzes pagarināšanā. Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā Glivec tika pārbaudīts dažādu pacientu grupās, kuri cieta no dzīvību apdraudošām slimībām, saistītām ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar Glivec devu 400 mg dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (PHR). Tajā pat laikā veicot oriģinālo datu analīzi, trim no četriem pacientiem, kuriem konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, novēroja hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar Glivec, izveidoja novērojumu datu reģistru (pētījums L2401), lai apkopotu ilgtermiņa drošuma un efektivitātes datus. 23 pacienti, kuri iekļauti šajā reģistrā, saņēma mediāno Glivec dienas devu 264 mg (diapazons: 100 līdz 400 mg) ar mediāno ilgumu 7,2 gadi (diapazons: 0,1 līdz 12,7 gadi). Šī reģistra novērojošā rakstura dēļ hematoloģiskie, citoģenētiskie un molekulārie izvērtējuma dati no 23 iekļautajiem pacientiem bija pieejami attiecīgi 22, 9 un 17. Konservatīvi pieņemot, ka pacienti, kuriem trūka datu, bija bez atbildes reakcijas, CHR novēroja attiecīgi 20/23 (87%) pacientiem, CcyR - 9/23 (39,1%) pacientiem un MR 11/23 (47,8%) pacientiem. Kad atbildes reakciju biežumu aprēķināja pacientiem, kuriem ir vismaz viens derīgs izvērtējums, CHR, CcyR un MR atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publicētos gadījumu ziņojumos. 21 patients saņēma Glivec 400 mg dienas devā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 patients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD slimniekiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma Glivec vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem lietošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko anomāliju izzušanu un saplūšanas transkripta samazinājumu vai izzušanu pēc RT-PCR mērījumu rezultātiem. Hematoloģiskās atbildes reakcijas turpinājās vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un citoģenētiskās atbildes reakcijas – attiecīgi 47 mēnešus (16-59 intervālā). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes uzstādīšanas ir 65 mēneši (25-234 intervālā). Glivec lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabojumu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) Glivec novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti, kas slimo ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100-1 000 mg Glivec dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma Glivec pa 75-800 mg dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesēn veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (13-67 mēnešu laika posmā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu aprakstos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un gastrointestinālo orgānu sistēmās.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar HES/CEL nav veikti. 3 publikācijās ziņots par trim (3) pacientiem ar HES un CEL, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 16 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku, pilnīgu citoģenētisku un/vai pilnīgu molekulāru atbildes reakciju.

Nerezecējama un/vai metastazējoša GIST klīniskie pētījumi

Ar pacientiem ar nerezecējamu vai metastazējušu ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju GIST) ir veikts viens starptautisks II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti 147 pacienti, kas randomizēti līdz pat 36 mēnešus ilgi saņēma 400 vai 600 mg preparāta (perorāli, reizi dienā). Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem un patoloģija tika diagnosticēta kā Kit pozitīva GIST, kas nav rezecējama un/vai ir metastazējusi. Imunohistoķīmiskās analīzes tika veiktas pēc parastās metodes, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna – biotīna – peroksidāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primāros efektivitātes pierādījumus pamato objektīvā atbildes reakcijas pakāpe. Bija nepieciešams, lai vismaz vienā patoloģijas vietā audzējs būtu izmērāms. Atbildes reakciju vērtē pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas (pētniecības) Grupas (*Southwestern Oncology Group - SWOG*) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti tabulā Nr. 6.

Tabulā Nr. 6 Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā Nr. STIB2222

Labākā atbildes reakcija	Visi devu lielumi (n = 147)
	n (%)
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,7)
Daļēja atbildes reakcija	98 (66,7)
Slimības (stāvokļa) stabilizācija	23 (15,6)
Slimības (stāvokļa) progresija	18 (12,2)
Nav vērtējams	5 (3,4)
Nav zināms	2 (1,4)

Abās devu grupās reakcijas pakāpes atšķirības nav novērotas. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpanalīzes laikā, sasniedza daļēju atbildreakciju, veicot ilgāku ārstēšanu (vidējais novērošanas ilgums 31 mēnesis). Vidējais laiks līdz atbildes reakcijai bija 13 nedēļas (95% TI 12–23). Vidējais laiks līdz terapijas neefektivitātei pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Vidējā kopējā dzīvildze netika sasniegta. Kaplāna-Meijera aprēķinātā dzīvildze pēc 36 mēnešus ilgas novērošanas ir 68%.

Divos klīniskajos pētījumos (B2222 pētījumā un S0033 starpgrupu pētījumā) Glivec dienas deva tika palielināta līdz 800 mg pacientiem, kam bija vērojama progresēšana, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas. Dienas deva līdz 800 mg tika palielināta kopumā 103 pacientiem; 6 pacienti sasniedza daļēju atbildes reakciju un 21 – slimības stabilizāciju pēc devas palielināšanas ar kopējo klīnisko ieguvumu 26%. Pieejamie drošuma dati liecina, ka devas palielināšana līdz 800 mg dienā pacientiem, kam slimība progresē, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas, neietekmē Glivec drošuma īpašības.

Adjuvanta GIST klīniskie pētījumi

Glivec adjuvanta lietošana pētīta daudzcentru, dubultmaskētā, ilgstošā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (Z9001), kurā piedalījās 773 pacienti. Šo pacientu vecums svārstījās no 18 līdz 91 gadiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju atbilstoši imunoķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, un pilnīgu primārā GIST rezekciju 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumam. Pēc primārā GIST rezekcijas, pacienti tika randomizēti vienā no divām pētījuma grupām: Glivec 400 mg/dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā ar dalības ilgumu viens gads.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival -RFS*), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves brīdim.

Glivec ievērojami pagarināja RFS, kā rezultātā 75% pacientu Glivec grupā dzīvildze bez recidīva bija 38 mēneši, salīdzinot ar 20 mēnešiem placebo grupā (95% TI, attiecīgi [30 - nav nosakāms] un [14 - nav nosakāms]); (riska attiecība = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Kopumā viena gada laikā Glivec grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu gadījumu risks tika samazināts aptuveni par 89% salīdzinot ar placebo grupu (riskā attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas attiecīgi izvērtēja pamatojoties uz sekojošiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmēriem, mitotisko indeksu, audzēja lokalizāciju. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīzi, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (*United States National Institutes of Health* - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiskās izpētes institūta (*Armed Forces Institute of Pathology* - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti tabulā Nr. 7. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Netika konstatēta kopējās dzīvildzes uzlabošanās.

Tabula Nr. 7 Kopsavilkums par pētījuma Z9001 RFS analīžu rezultātiem pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits / Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95% TI)*	RFS indeksi (%)		
					12. mēnesis		24. mēnesis
			Glivec vs placebo		Glivec vs placebo		Glivec vs placebo
NIH	Zems	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5	
	Vidējs	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5	
	Augsts	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6	
AFIP	Ļoti zems	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0	
	Zems	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100	
	Vidējs	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3	
	Augsts	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5	

* Pilns novērošanas periods; N.E. – Nav nosakāms

Otrajā daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (SSG XVIII/AIO) salīdzināja 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec 400 mg/dienā ar 36 mēnešu ārstēšanu pacientiem pēc ķirurģiskas GIST rezekcijas un vienu no šādiem faktoriem: audzēja diametrs >5 cm un mitozu skaits >5/50 maksimālā palielinājuma redzes laukos (HPF); vai audzēja diametrs >10 cm un un jebkurš mitozu skaits, vai jebkura izmēra audzējs un mitozu skaits >10/50 HPF, vai audzēju iekļūšana peritoneālā dobumā. Kopumā pētījumā tika iesaistīti un randomizēti 397 pacienti (199 pacienti 12 mēnešu ārstēšanas grupā un 198 pacienti 36 mēnešu ārstēšanas grupā), kuru vidējais vecums bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Vidējais novērošanas ilgums bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu sadalījuma [*cut-off*] brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival* -RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves (neatkarīgi no iemesla) brīdim.

Trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar Glivec ievērojami pagarināja dzīvildzi bez recidīva (RFS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec (kopējā riska attiecība (RA) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabula Nr. 8, 1. attēls).

Turklāt trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar Glivec ievērojami pagarināja kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec (RA = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabula Nr. 8, 2. attēls).

Ilgāka (>36 mēnešu) ārstēšana var aizkavēt turpmāku recidīvu rašanos; tomēr šīs atrades ietekme uz kopējo dzīvildzi joprojām nav zināma.

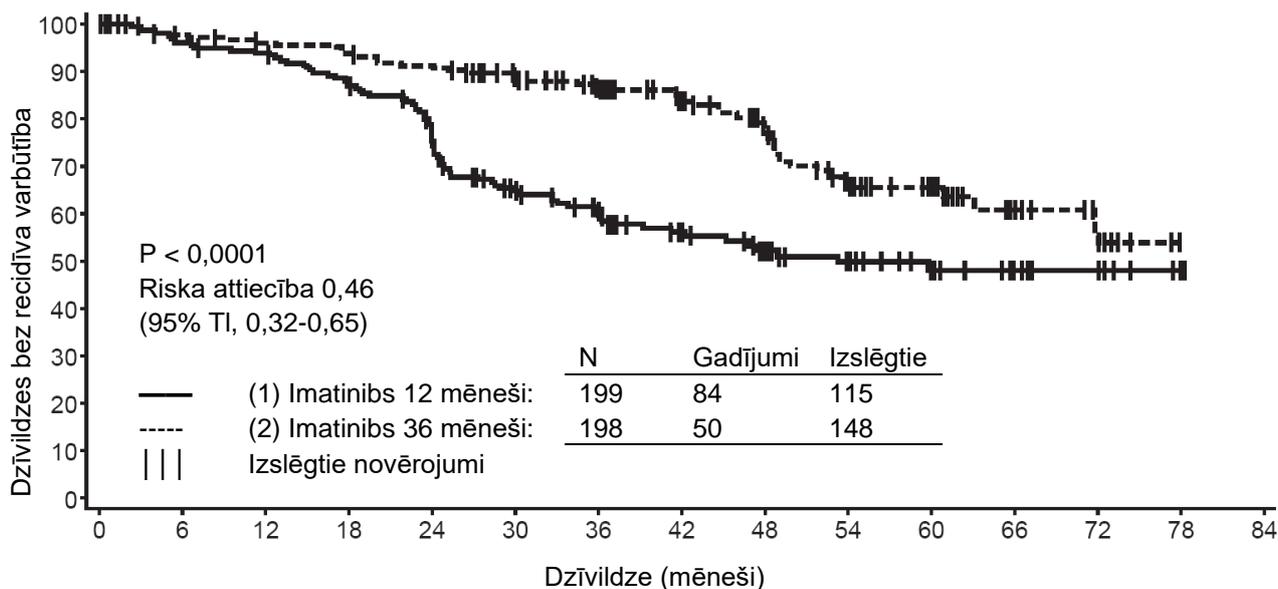
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

ITT analīzē, t.i., iekļaujot visu pētījuma populāciju, 36 mēnešu ārstēšana ar imatinibu bija pārāka par 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu. Plānotajā apakšgrupu analīzē pēc mutāciju tipa, 36 mēnešu ārstēšanas grupā pacientiem ar *exon 11* mutāciju riska attiecība bija 0,35 [95% TI: 0,22, 0,56]. Nelielā novēroto gadījumu skaita dēļ apakšgrupās nevar izdarīt secinājumus par citām retāk sastopamām mutācijām.

Tabula Nr. 8 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar Glivec (pētījums SSGXVIII/AIO)

	12 mēnešu ārstēšanas grupa %(TI)	36 mēnešu ārstēšanas grupa %(TI)
RFS		
12 mēneši	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mēneši	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mēneši	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mēneši	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mēneši	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Dzīvildze		
36 mēneši	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mēneši	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mēneši	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

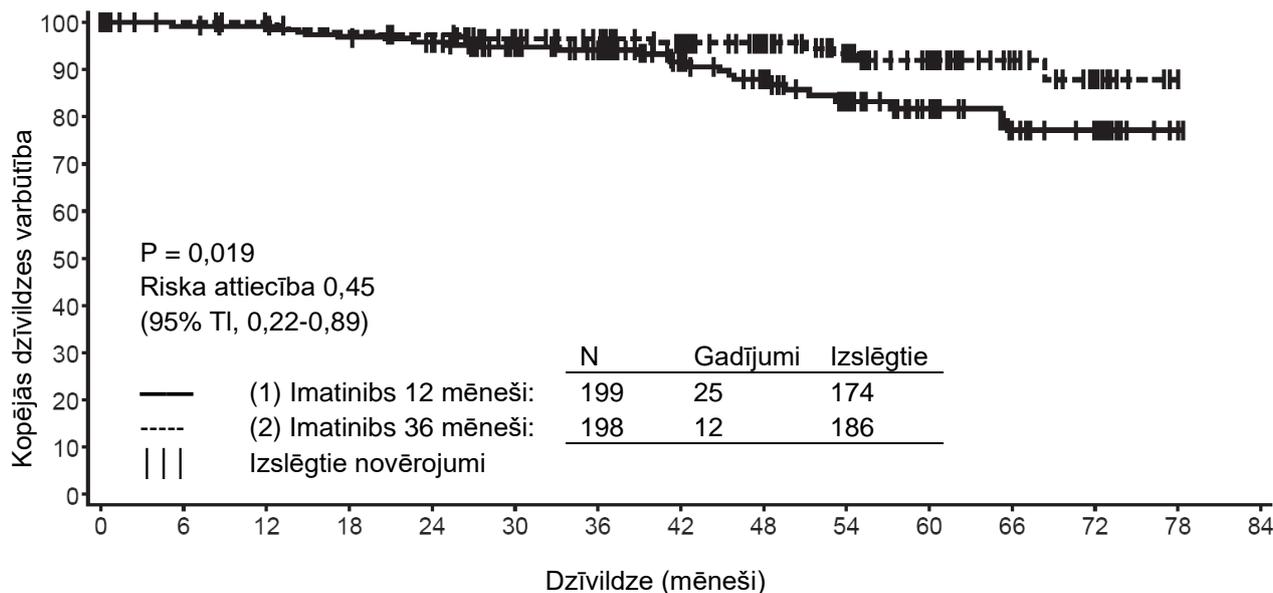
1. attēls. Kaplan-Meier novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

(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. attēls Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes novērtējums (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

(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	

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar c-Kit pozitīvu GIST nav veikti. 7 publikācijās ziņots par septiņpadsmit (17) pacientiem ar GIST (ar vai bez Kit un PDGFR mutācijām). Šo pacientu vecums bija robežās no 8 līdz 18 gadiem, un adjuvantās terapijas un metastātiskas slimības terapijā izmantoto imatiniba devu robežas bija no 300 līdz 800 mg dienā. Lielākajai daļai pediatriko pacientu, kuriem ārstēja GIST, trūka c-kit vai PDGFR mutāciju apstiprinošu datu, kas savukārt varēja izraisīt atšķirības klīniskajos rezultātos.

DFSP klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā piedalījās 12 pacienti ar DFSP un kuri tika ārstēti ar Glivec devu 800 mg dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastazējošs, lokāli recidivējošs pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīts par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārie efektivitātes pierādījumi pacientiem pamatojās uz objektīviem atbildes reakcijas raksturlielumiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, sekojoši tika veikta ķirurģiska slimības izārstēšana. Vidējais ārstēšanas laiks pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar Glivec, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) Glivec devu dienā. Pieci (5) pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Vidējais ārstēšanas laiks publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem Glivec lietotājiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tika novērota translokācija t(17:22)[(q22;q13)] vai tā gēna produkts.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar DFSP nav veikti. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Glivec farmakokinētika

Glivec farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 100 mg. Preparāta farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts pirmajā dienā un vai nu 7, vai 28 dienā, kad preparāta koncentrācija plazmā ir sasniegusi stabilu lielumu.

Uzsūkšanās

Vidējā absolūtā biopieejamība no zāļu formas kapsulās ir 98%. Imatiniba plazmas AUC izmaiņu koeficients starp dažādiem pacientiem ir robežās no 40–60% pēc devas perorālas ievadīšanas. To lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, imatiniba absorbcijas ātrums samazinājās nedaudz (C_{max} samazinājās par 11% un t_{max} pagarinājās par 1,5 st.), ar nelielu AUC samazināšanos (7,4%), salīdzinot ar preparāta lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējās gastrointestinālas operācijas ietekme uz preparāta absorbciju nav pētīta.

Izkliede

Pamatojoties uz eksperimentiem *in vitro*, klīniski nozīmīgas imatiniba koncentrācijas, kas saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīniem un alfa-skābajiem glikoproteīniem, bija aptuveni 95%, nelielā mērā novērota saistība ar lipoproteīniem.

Biotransformācija

Galvenais cilvēka organismā cirkulējošais vielmaiņas produkts ir N-demetilēts piperazīna atvasinājums, kura aktivitāte *in vitro* ir līdzīga cilmjvielas aktivitātei. Šī vielmaiņas produkta AUC plazmā ir tikai 16% no imatiniba AUC lieluma. N-demetilētā metabolīta saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir līdzīga kā pamatsavienojumam.

Imatiniba un tā N-demetilētais vielmaiņas produkts kopā nodrošina aptuveni 65% cirkulējošo radioaktīvo savienojumu ($AUC_{(0-48st)}$). Atlikušo cirkulējošo radioaktīvo savienojumu daudzumu nodrošina daudzi mazākā daudzumā konstatējami metabolīti.

In vitro pētījumu rezultāti pierāda, ka CYP3A4 ir galvenais P450 ferments, kas cilvēka organismā katalizē imatiniba biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiurīnviela, norfloksacīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (ar imatinibu), tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) uzrāda spēju inhibēt imatiniba vielmaiņas procesus tā, ka tam ir klīniska nozīme.

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 substrātu – marķieru inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības ir attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μ mol/l līdz 4 μ mol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietot zāļu vielmaiņas procesu, kuru mediatori ir CYP2D6 un CYP3A4/5, inhibīcija. Imatinibs nekavē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā (K_i = 34,7 μ M), inhibē paklitaksela vielmaiņas procesus. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka kā gaidāmā imatiniba koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

Ievērojot atgūto vielu daudzumu pēc perorālas ar ^{14}C iezīmēta imatiniba devas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā ir atgūts no fecēm (68% devas) un urīna (13% devas). Neizmainīts imatinibs tiek izdalīts daudzumā, kas atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fecēs). Devas atlikums izdalās metabolītu veidā.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas, $t_{1/2}$ ir aptuveni 18 stundas. Tas liecina, ka, preparātu ir iespējams lietot reizi dienā. Lietojot perorāli un palielinot devu robežās no 25 mg līdz 1 000 mg, vidējā AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devas lielumam. Devas atkārtotot, imatiniba (farmako)kinētika nemainās. Ja preparātu lieto reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos preparāts kumulē 1,5 līdz 2,5 reizes.

Farmakokinētika GIST slimniekiem

GIST slimniekiem preparāta iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos, lietojot vienādu preparāta devu (400 mg dienā), ir 1,5 reizes spēcīgāka kā tā, ko novēro CML slimniekiem. Ievērojot iepriekšēju pacientu grupu farmakokinētikas analīzi GIST slimniekiem, ir trīs mainīgu faktoru lielumi (albumīnu, WBC un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīnu vai palielināts WBC daudzums samazina (imatiniba) (CL/f). Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus, kā būtu jākorrigē preparāta devas lielums. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju, kā rezultātā tiek vājināti vielas vielmaiņas procesi.

Farmakokinētika atšķirīgās pacientu grupās

Ievērojot datus, kas iegūti, analizējot preparāta farmakokinētiku atšķirīgās AML slimnieku grupās, ir ievērojama neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izkļiedes tilpumu (pacientiem, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas pieaug par 12%). Nešķiet, ka šādām izmaiņām būtu klīniska nozīme. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st, kamēr pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var pieaugt līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs (klīrensa) izmaiņas nav pietiekami lielas, lai devas korekciju būtu iespējams pamatot ar pacienta ķermeņa masu. Pacienta dzimums imatiniba (farmako)kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika bērniem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumu laikā perorāla imatiniba deva pediatriem pacientiem uzsūcās ātri. Bērniem lietotās 260 mg/m² un 340 mg/m² dienas devas nodrošināja preparāta iedarbību, kas atbilst 400 mg un 600 mg lielām imatiniba devām, ko izmanto pieaugušu pacientu ārstēšanai. Salīdzinot AUC₍₀₋₂₄₎ astotajā un pirmajā dienā gadījumā, kad izmantotas 340 mg/m² lielas dienas devas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas reizi dienā, ir konstatēta 1,7 – kārtēja devas kumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto farmakokinētisko datu analīzi pediatrijas pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (CML, Ph+ALL, vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinibu), imatiniba klīrenss palielinās palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (*body surface area* - BSA). Veicot korekciju pēc BSA, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, tādiem kā vecums, ķermeņa masa un ķermeņa masas indekss, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg reizi dienā) vai 340 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg reizi dienā) bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinibu 400 mg vai 600 mg reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

Imatinibs un tā metabolīti caur nierēm ievērojamā daudzumā neizdalās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šī palielināšanās ir aptuveni 1,5-2 reizes, kas atbilst par 1,5 reizēm palielinātam plazmas AGP, pie kā imatinibs cieši saistās. Iespējams, ka imatiniba nesaistītās formas klīrenss ir līdzīgs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību, jo izdalīšanās caur nierēm ir tikai neliels imatiniba eliminācijas ceļš (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lai gan farmakokinētiskās analīzes rezultāti liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības cilvēku vidū, imatiniba vidējā iedarbība pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nepalielinājās, salīdzinot ar pacientiem, kam ir normāla nieru darbība (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Imatiniba (lietošanas) preklīniskais drošuma profils ir vērtēts, izmantojot žurkas, suņus, pērtiķus un trušus.

Preklīniskajos pētījumos no žurkām, suņiem un pērtiķiem iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti liecina par nelielām vai vidēja smaguma hematoloģisko parametru izmaiņām. Žurkām un suņiem novēro arī kaulu smadzeņu izmaiņas.

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja nelielu vai vidēja smaguma transamināžu daudzuma pieaugumu un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu koncentrācijas samazinājumu. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas. Suņiem, kas preparātu saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu fermentu daudzuma pieaugums, aknu šūnu un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas preparātu saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru tubulu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa BUN un kreatinīna koncentrācijas pieaugumu. Žurkām 13 nedēļas ilga pētījuma laikā, lietojot ≥ 6 mg/kg lielas preparāta devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa epitēlija pārejoša hiperplāzija bez pārmaiņām serumā vai urīna parametros. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju biežums.

39 nedēļas ilga pētījuma laikā, izmantojot pērtiķus un lietojot zemāko preparāta devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešā daļa no maksimālās cilvēkam paredzētās devas (800 mg), kas ir aprēķināta, ievērojot ķermeņa virsmas laukumu – deva, pie kuras nenovēro blakusparādības (*NOAEL - no observed adverse effect level*) nav noteikta. Terapijas sekas bija parastos apstākļos nomākto malārijas infekciju saasinājums.

Pārbaudot *in vitro*, izmantojot baktēriju šūnu analīzi (*Ames tests*), zīdītāju šūnu analīzi (peļu limfomas tests), kā arī *in vivo*, izmantojot žurku audu kodoliņu testu, ir atzīts, ka imatinibam genotoksiskas ietekmes nav. Pozitīvi imatiniba genotoksicitātes rezultāti *in vitro* ir iegūti zīdītāju šūnu testā ar Ķīnas kāmjū olnīcu audiem, pētot klastogenitāti (hromosomu aberācijas tests) metaboliskas aktivācijas apstākļos. Divi ražošanas procesā iegūtie starpprodukti, kas atrodas arī gatavajā preparātā, ir mutagēni (pēc *Ames* testa rezultātiem). Viens no šiem starpproduktiem pozitīvu mutagenitāti uzrāda arī peļu limfomas testā.

Reprodukcijas spējas pētījumā žurku tēviņiem, kuri pirms pārošanās 70 dienas saņēma 60 mg/kg imatiniba, devu, kas atbilst maksimālajai klīniskajā praksē izmantojamajai devai (800 mg) un kas ir aprēķināta, ievērojot ķermeņa virsmas laukumu, samazinājās sēklinieku un to piedēkļu masa, kā arī kustīgo spermatozoīdu daudzums. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, parādību nenovēroja. Arī suņiem, perorāli lietojot ≥ 30 mg/kg imatiniba devas, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazinājumu. Ja preparātu 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās deva žurku mātītēm, ietekmi uz pārošanos vai grūsnību žurku skaitu nenovēroja. Lietojot 60 mg/kg lielu preparāta devu, žurku mātītēm ievērojamu pēcimplantācijas augļa bojāeju un dzīvo augļu skaita samazinājumu. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, šo parādību nenovēroja.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos, izmantojot žurkas, kas saņēma perorālas preparāta devas, dzīvnieku grupā, kas saņēma 45 mg/kg preparāta dienā, grūsnības 14 vai 15 dienā novēroja sarkanus izdalījumus no maksts. Šīs devas lietošanas gadījumā pieauga arī nedzīvi dzimušu mazuļu, kā arī 0 vai 4 pēcdzemību dienā mirušo mazuļu skaits. F_1 paaudzē, lietojot minēto devu, no dzimšanas līdz dzīvnieku nonāvēšanai to ķermeņa masa bija mazāka, kā arī, sasniedzot prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās atnešanās skaits. F_1 paaudzē dzīvnieku fertilitāte traucēta nav, tomēr, lietojot 45 mg/kg preparāta dienā, paaugstinājās (augļa) resorbcijas biežums un samazinājās dzīvo augļu skaits. Deva, kas neietekmē (*NOEL - no observed effect level*) šādā veidā dzīvnieku mātītes un F_1 paaudzes pēcnācējus, ir 15 mg/kg preparāta dienā (atbilst ceturtajai daļai maksimālās cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

Žurkām, organoģenēzes periodā ievadot preparātu ≥ 100 mg/kg, kas aptuveni atbilst maksimālajai cilvēkam paredzētajai devai 800 mg/dienā, kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, imatinibs ir teratogēns. Teratogenitātes izpausmes ir eksencefālija vai galvas smadzeņu trūce, iztrūkstoši/samazināti frontālie un iztrūkstoši parietālie kauli. Lietojot devu ≤ 30 mg/kg, parādību nenovēroja.

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc atnešanās) jauni mērķa orgāni netika identificēti attiecībā pret zināmajiem mērķa orgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 līdz 2 reizes biežāk nekā vidēji pediatriiskajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota juvenīlajiem dzīvniekiem (aptuveni atšķiršanas laikā), aptuveni 2 reizes pārsniedza vidējo rādītāju pediatriiskajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m².

2 gadu karcinogenitātes pētījums ar žurkām, kuras saņēma 15, 30 un 60 mg/kg/dienā imatiniba devas, parādīja statistiski ievērojamu dzīvildzes samazinājumu, tēviņiem saņemot 60 mg/kg/dienā un mātītēm saņemot ≥ 30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves iemesli tika konstatēti kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (sieviešu dzimuma indivīdiem) un prepūcija dziedera papillomu veidošanās. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļās ar atrofētiem dziedzeriem.

Prepūcija/klitora dziedera papilloma/karcinoma tika novērota, lietojot vairāk nekā 30 mg/kg/dienā devu, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 0,4 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, kas neradīja novērojamu iedarbību (*NOEL - no observed effect level*) bija 15 mg/kg/dienā. Nieru adenomu/karcinomu, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla papillomu, tievās zarnas adenokarcinomu, epitēlijķermenīšu adenomu, virsnieru serdes labdabīgu un ļaundabīgu audzēju un kuņģa daļu ar atrofētiem dziedzeriem papillomu/karcinomu veidošanās tika novērota lietojot 60 mg/kg/dienā devu, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, kas neradīja novērojamu iedarbību (*NOEL - no observed effect level*) bija 30 mg/kg/dienā.

Šo novērojumu mehānisms un saistība starp karcinogenitātes pētījumu žurkām un cilvēkiem pagaidām nav zināma.

Ne-neoplastiski bojājumi, kas iepriekšējos preklīniskajos pētījumos netika novēroti, saistīti ar sirds-asinsvadu sistēmu, aizkuņģa dziedzeri, endokrīnās sistēmas orgāniem un zobiem. Vissvarīgākās izmaiņas bija saistītas ar sirds hipertrofiju un dilatāciju, kas dažiem dzīvniekiem izraisīja sirds mazspējas pazīmes.

Aktīvajai vielai imatinibam piemīt risks apkārtējai videi uzkrāties organismos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs: Mikrokrīstāliskā celuloze
Krospovidons
Magnija stearāts
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Kapsulas apvalks: Želatīns
Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)
Titāna dioksīds (E 171)

Apdrukas tinte: Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)
Šellaka

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/alumīnija blisteri.

Iepakojumi pa 24, 48, 96, 120 un 180 kapsulām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/01/198/002-006

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 07. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 07. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

Viena apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (*imatinibum*) (mesilāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

Ļoti tumši dzeltenas vai brūni oranžas apvalkotās tabletes. Tabletes vienā pusē aplis ar marķējumu “NVR”, otrā pusē – marķējums “SA” un dalījuma līnija.

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

Ļoti tumši dzeltenas vai brūni oranžas, ovālas formas, abpusēji izliektas apvalkotās tabletes ar nošķeltām malām. Tabletes vienā pusē marķējums “400”, otrā pusē – dalījuma līnija un marķējums “SL” katrā dalījuma līnijas pusē.

Apvalkotās tabletes var sadalīt vienādās devās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Glivec ir indicēts:

- pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem, kam nesen diagnosticēta Filadelfijas hromosomas (bcr-abl) pozitīva (Ph⁺) hroniska mieloleikoze (*Chronic Myeloid Leukaemia* - CML) un kam pirmās līnijas terapijā kaulu smadzeņu transplantācija nav paredzama.
- pieaugušajiem un pediatrijas pacientiem ar Ph⁺ CML hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu alfa vai blastu krīzes akcelerācijas fāzē.
- pieaugušiem un pediatrijas pacientiem ar nesen diagnosticētu Filadelfijas hromosomas pozitīvu akūtu limfoblastisku leikozi (Ph⁺ ALL), apvienojumā ar ķīmijterapiju.
- pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph⁺ ALL monoterapijas veidā.
- pieaugušiem pacientiem ar mielodisplastiskām/mieloproliferatīvām slimībām (MDS/MPD), kas saistītas ar trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor* - PDGFR) gēnu pārkārtošanos.
- pieaugušiem pacientiem ar progresējošu hipereozinofīlisko sindromu (*hypereosinophilic syndrome* - HES) un/vai hronisku eozinofīlu leikozi (*chronic eosinophilic leukaemia* - CEL) ar FIP1L1-PDGFR α pārkārtošanos.

Glivec ietekme uz kaulu smadzeņu transplantācijas iznākumu nav noskaidrota.

Glivec ir indicēts:

- pieaugušo pacientu ar Kit (CD 117) pozitīvu nerezecējamu un/vai metastazējušu ļaundabīgu stromas audzēju kuņģa – zarnu traktā (*Gastrointestinal Stromal Tumor -GIST*) ārstēšanai.
- pieaugušo pacientu ar nozīmīgu recidīva risku pēc Kit (CD117)-pozitīva GIST rezekcijas adjuvantai ārstēšanai. Pacienti, kuriem ir zems vai ļoti zems recidīva risks, nedrīkst saņemt adjuvantu ārstēšanu.
- pieaugušo pacientu ar nerezecējamu *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) un pieaugušo pacientu ar recidivējošu un/vai metastazējošu DFSP ārstēšanai, kam nav piemērojama ķirurģiska ārstēšana.

Glivec efektivitāti pieaugušiem un pediatrijas pacientiem pamato kopējās hematoloģiskās un šūnu veidošanās reakcijas pakāpe, kā arī dzīvildze bez CML progresijas, hematoloģiskā un citoģenētiskā atbildreakcijas pakāpe Ph⁺ ALL, MDS/MPD, hematoloģiskā atbildreakcijas pakāpe HES/CEL un objektīvas reakcijas pakāpe pieaugušiem pacientiem nerezecējama un/vai metastazējuša GIST un DFSP gadījumā, un dzīvildze bez adjuvanta GIST recidīva. Pieredze par Glivec lietošanu pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos ir ļoti ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu). Nav kontrolētu pētījumu, kas pierādītu klīnisku ieguvumu vai lielāku dzīvildzi attiecībā uz šo slimību izņemot nesen diagnosticētas hroniskas fāzes CML gadījumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija ir jāuzsāk ārstam, kam ir pacientu ar attiecīgām hematoloģiskām ļaundabīgām slimībām un ļaundabīgām sarkomām ārstēšanas pieredze.

Gadījumiem, kad jāizmanto citas devas, nevis 400 mg un 800 mg (skatīt devu ieteikumus tālākzemāk), ir pieejamas 100 mg un 400 mg dalāmas tabletes.

Ordinēto devu lieto iekšķīgi kopā ar ēdienu vai lielu glāzi ūdens, lai mazinātu kuņģa-zarnu trakta kairinājuma risku. 400 mg un 600 mg devas jālieto reizi dienā, bet 800 mg dienas deva jālieto pa 400 mg divreiz dienā, no rīta un vakarā. Dienas devu iespējams lietot vienā reizē vai arī sadalīt, lietojot divas reizes – no rīta un vakarā.

Ja pacients apvalkotās tabletes norīt nespēj, tās atļauts iejaukt glāzē ar negāzētu ūdeni vai ābolu sulu (aptuveni 50 ml uz 100 mg tableti vai 200 ml uz 400 mg tableti), samaisot ar karoti. Iegūtā suspensija tūlīt pēc tablešu izšķīšanas ir jāizdzer.

Devas CML terapijai pieaugušajiem

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku CML ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā. CML hronisko fāzi definē sekojoši kritēriji: blastu daudzums asinīs un kaulu smadzenēs <15%, bazofilu daudzums perifērajās asinīs <20%, trombocītu daudzums pārsniedz >100 x 10⁹/l.

Pieaugušiem pacientiem akcelerācijas fāzē ieteicamā Glivec deva ir 600 mg dienā. Akcelerācijas fāzi definē jebkurš no sekojošiem parametriem: blastu daudzums ≥15%, bet asinīs vai kaulu smadzenēs <30%, blastu un promielocītu daudzums asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% (nodrošina <30% blastu), bazofilu daudzums perifērajās asinīs ≥20%, trombocītu daudzums neatkarīgi no terapijas <100 x 10⁹/l.

Glivec rekomendējamā deva pieaugušiem pacientiem blastu krīzes gadījumā ir 600 mg/dienā. Blastu krīze tiek definēta kā blastu skaits asinīs vai kaulu smadzenēs ≥30% vai ekstramedulārā slimība izteiktāka nekā hepatosplenomegālija.

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā Glivec terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Terapijas pārtraukšanas sekas pēc tam, kad panākta pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija, nav noskaidrota.

Iespēju palielināt devu no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem hroniskajā slimības fāzē vai no 600 mg līdz ne vairāk kā 800 mg (lieto pa 400 mg 2 reizes dienā) pacientiem akcelerācijas vai blastu krīzes fāzē iespējams apsvērt gadījumā, ja nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju sekojošos apstākļos: slimības progresija (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās reakcijas zaudējums. Ievērojot faktu, ka, lietojot lielākas preparāta devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc tam, kad šo zāļu deva palielināta, ir rūpīgi jākontrolē.

Devas CML terapijai bērniem

Devas bērniem jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar hronisku un progresējušu CML ir ieteicamas attiecīgi 340 mg/m^2 liela preparāta dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 800 mg). Devu atļauts lietot vienā reizē vai sadalīt 2 daļās, no kurām vienu lieto no rīta, otru – vakarā. Pediatrikajai praksei ieteiktās devas pašlaik pamato no ļoti neliela pacientu skaita iegūti dati (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu). Par bērnu, kuru vecums nepārsniedz 2 gadus, ārstēšanu pieredzes nav.

Devas palielināšana no 340 mg/m^2 dienā uz 570 mg/m^2 dienā (nepārsniegt kopējo devu 800 mg) var tikt apsvērta bērniem, kuriem nenovēro smagas nevēlamas blakusparādības vai smagu, ar leikozī nesaistītu neitropēniju vai trombocitopēniju sekojošos apstākļos: slimības progresija (jebkurā laikā), apmierinošu hematoloģisku reakciju neizdodas sasniegt pēc vismaz 3 mēnešus ilgas terapijas; citoģenētisku reakciju neizdodas sasniegt pēc 12 mēnešus ilgas terapijas; vai iepriekš sasniegtās hematoloģiskās un/vai citoģenētiskās reakcijas zaudējums. Ievērojot faktu, ka, lietojot lielākas preparāta devas, var pieaugt nevēlamo blakusparādību biežums, pacienti pēc tam, kad šo zāļu deva palielināta, ir rūpīgi jākontrolē.

Devas Ph+ ALL terapijai pieaugušiem pacientiem

Pieaugušiem pacientiem ar Ph+ ALL ieteicamā Glivec deva ir 600 mg dienā. Hematoloģijas ekspertiem, lai nodrošinātu slimības kontroli, jānodrošina pacientu uzraudzība visās ārstēšanas fāzēs.

Terapijas režīms: pamatojoties uz iegūtajiem datiem, Glivec uzrādījis pietiekamu efektivitāti un drošumu lietojot 600 mg/dienā devu kombinācijā ar ķīmijterapiju indukcijas fāzē, konsolidācijas un uzturošajās fāzēs (skatīt 5.1. apakšpunktu) pieaugušajiem ar no jauna diagnosticētu Ph+ALL. Terapijas ilgums ar Glivec var atšķirties atkarībā no izvēlētās ārstēšanas programmas, bet kopumā ilgāka ārstēšana ar Glivec devusi labākus rezultātus.

Pieaugušajiem ar recidivējošu vai refraktāru Ph+ALL Glivec monoterapija ar 600 mg/dienā devu ir droša, efektīva un var tikt pielietota līdz slimības progresijai.

Devas Ph+ ALL terapijai pediatrijas pacientiem

Devas bērniem jānosaka, ievērojot to ķermeņa virsmas laukumu (mg/m^2). Bērniem ar Ph+ALL ir ieteicama attiecīgi 340 mg/m^2 liela zāļu dienas deva (nepārsniegt kopējo devu 600 mg).

Devas MDS/MPD terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar MDS/MPD ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā.

Ārstēšanas ilgums: līdz šim vienīgajā veiktajā klīniskajā pētījumā, ārstēšana ar Glivec tika turpināta līdz slimības progresijai (skatīt 5.1. apakšpunktu). Analīzes veikšanas brīdī vidējais ārstēšanas ilgums bija 47 mēneši (24 dienas - 60 mēneši).

Devas HES/CEL terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar HES/CEL ieteicamā Glivec deva ir 100 mg dienā.

Šiem pacientiem var apsvērt devas palielināšanu no 100 mg līdz 400 mg, ja nav blakusparādību un novērtējums liecina par nepietiekamu atbildreakciju pret terapiju.

Ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam novēro uzlabošanos.

Devas GIST terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar ļaundabīgu nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ieteicamā Glivec deva ir 400 mg dienā.

Datu apjoms par efektu, ko sniedz preparāta devas palielinājums no 400 mg līdz 600 mg vai 800 mg pacientiem, kam slimība progresē, lietojot zemāko devu, ir ierobežots (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Terapijas ilgums: klīnisko pētījumu laikā GIST slimniekiem terapiju turpināja līdz slimības progresijai. Laikā, kad tika analizēti iegūtie rezultāti, terapijas vidējais ilgums bija 7 mēneši (7 dienas līdz 13 mēneši). Terapijas pārtraukšanas ietekme pēc tam, kad ir panākta reakcija, nav noskaidrota.

Pieaugušiem pacientiem pēc GIST rezekcijas ieteicamā adjuvantas terapijas Glivec deva ir 400 mg/dienā. Ārstēšanas optimālais ilgums nav noteikts. Klīniskajos pētījumos pierādītais ārstēšanas ilgums šai indikācijai ir 36 mēneši (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas DFSP terapijai

Pieaugušiem pacientiem ar DFSP ieteicamā Glivec deva ir 800 mg dienā.

Devas korekcija nevēlamu blakusparādību gadījumā

Ne-hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Ja Glivec lietošanas laikā attīstās smagas, ne-hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības, nākamās devas lietošana ir jāatliek, līdz parādību simptomi izzūd. Vēlāk, atkarīgi no nevēlamo blakusparādību sākotnējā smaguma, terapiju ir atļauts turpināt.

Ja bilirubīna koncentrācija vairāk kā 3 reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*Upper Limit of Normal* - ULN) vai aknu transamināžu daudzums normas augšējo robežu pārsniedz vairāk kā 5 reizes, nākamās Glivec devas lietošana ir jāatliek, līdz bilirubīna koncentrācija atjaunojas līdz lielumam, kas ir <1,5 ULN, bet transamināžu koncentrācija atjaunojas līmenī, kas ir <2,5 ULN. Pēc tam, samazinot Glivec dienas devu, terapiju ir atļauts turpināt. Pieaugušajiem deva ir jāsamazina no 400 mg līdz 300 mg vai no 600 mg līdz 400 mg dienā, vai no 800 mg līdz 600 mg, bet bērniem – no 340 mg/m² līdz 260 mg/m² dienā.

Hematoloģiska rakstura nevēlamas blakusparādības

Indikācijas, kad, smagas neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā, nepieciešams samazināt preparāta devu vai terapiju pārtraukt, ir norādītas turpmākajā tabulā.

Devas korekcija neitropēnijas vai trombocitopēnijas gadījumā:

HES/CEL (sākotnējā deva 100 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās).
CML hroniskā fāze, MDS/MPD un GIST (sākotnējā deva – 400 mg) HES/CEL (deva 400 mg)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja recidivē ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$, atkārto p. 1. un terapiju turpina ar samazinātu, 300 mg lielu Glivec devu.
CML hroniskā fāze pediatrijas pacientiem (deva 340 mg/m ²)	ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Terapiju turpina ar Glivec iepriekšējo devu (kādu lietoja pirms smagas blakusparādības rašanās). 3. Gadījumā, ja recidivē ANC $<1,0 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $<50 \times 10^9/l$, atkārto p. 1. un terapiju turpina ar samazinātu, 260 mg/m² lielu Glivec devu.
CML akcelerācijas fāze un blastu krīze un Ph+ ALL (sākotnējā deva – 600 mg)	^a ANC $<0,5 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu daudzums $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Glivec devu samazina līdz 400 mg. 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 300 mg. 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu daudzums $\geq 20 \times 10^9/l$. Pēc tam terapiju turpina ar 300 mg lielu Glivec devu.

CML akcelerācijas fāze bērniem un blastu krīze (sākotnējā deva - 340 mg/m ²)	^a ANC <0,5 x 10 ⁹ /l un/vai trombocītu daudzums <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārbauda, vai citopēnija nav saistīta ar leikozi (kaulu smadzeņu aspirāts vai biopsija). 2. Ja citopēnija nav saistīta ar leikozi, Glivec devu samazina līdz 260 mg/m². 3. Ja citopēnija saglabājas 2 nedēļas, devu samazina vēl vairāk – līdz 200 mg/m². 4. Ja citopēnija saglabājas 4 nedēļas un joprojām nav saistīta ar leikozi, Glivec lietošanu pārtrauc, līdz ANC ≥1 x 10⁹/l un trombocītu daudzums ≥20 x 10⁹/l. Pēc tam terapiju turpina ar 200 mg/m² lielu Glivec devu.
DFSP (sākmdeva 800 mg)	ANC <1,0 x 10 ⁹ /l un/vai trombocīti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pārtraukt Glivec terapiju, līdz ANC ≥1,5 x 10⁹/l un trombocīti ≥75 x 10⁹/l. 2. Atsākt ārstēšanu ar Glivec 600 mg devā. 3. Ja ANC atkal ir <1,0 x 10⁹/l un/vai trombocīti <50 x 10⁹/l, atkārtojiet 1. punktu un atsāciet terapiju ar mazāku Glivec devu - 400 mg.
ANC = absolūtais neitrofilu skaits ^a iestājas pēc ne mazāk kā 1 mēnesi ilgās terapijas		

Īpašas pacientu grupas

Pediātriskā populācija

Nav pieredzes lietošanai bērniem ar CML līdz 2 gadu vecumam un ar Ph+ALL līdz 1 gada vecumam (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pieredze lietošanai bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Imatiniba drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta klīniskajos pētījumos. Pašlaik pieejamie publicētie dati aprakstīti 5.1. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām sniegt nevar.

Aknu mazspēja

Imatiniba vielmaiņas procesi galvenokārt notiek aknās. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto mazākā ieteicamā deva 400 mg dienā. Ja nav pietiekamas panesamības, devu var samazināt (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu klasifikācija:

Aknu darbības traucējumi	Aknu darbības pārbaudes
Viegli	Kopējais bilirubīns: = 1,5 ANR ASAT: >ANR (var būt normāls vai <ANR, ja kopējā bilirubīna līmenis ir >ANR)
Vidēji smagi	Kopējais bilirubīns: >1,5–3,0 ANR ASAT: jebkāds
Smagi	Kopējais bilirubīns: >3–10 ANR ASAT: jebkāds

ANR = augšējā normas robeža iestādē

ASAT = aspartāta aminotransferāze

Nieru mazspēja

Pacientiem ar nieru disfunkciju vai kuriem tiek veikta dialīze, par sākumdevu jālieto minimālā ieteicamā deva 400 mg dienā. Tomēr šiem pacientiem jāievēro piesardzība. Devu var mazināt, ja rodas blakusparādības. Ja panesamība ir laba, devu var palielināt nepietiekamas efektivitātes gadījumā (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Ar gados vecākiem cilvēkiem specifiski imatiniba farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Klīnisko pētījumu laikā, iekļaujot vairāk kā 20% pacientu vecumā no 65 gadiem, nozīmīgas preparāta farmakokinētikas izmaiņas, kas saistītas ar pacienta vecumu, nav konstatētas. Gados vecākiem cilvēkiem specifiskas preparāta devas ieteikt nav nepieciešams.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ja Glivec ordinē kopā ar citām zālēm, ir iespējama mijiedarbība. Lietojot Glivec kopā ar proteāzes inhibitoriem, azola grupas pretsēnīšu līdzekļiem, noteiktiem makrolīdu grupas līdzekļiem (skatīt 4.5. apakšpunktu), CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoziņu, takrolīmu, sirolīmu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezumību, docetakselu, hinidīnu) vai varfarīnu un citiem kumarīna atvasinājumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Vienlaicīga imatiniba un zāļu, kas inducē CYP3A4 (piemēram, deksametazonu, fenitoīnu, karbamazepīnu, rifampicīnu, fenobarbitālu, vai asinszāles (*Hypericum perforatum*) preparātiem) lietošana var ievērojami vājināt Glivec iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Tādējādi ir jāizvairās vienlaicīgi ordinēt spēcīgus CYP3A4 induktorus un imatinību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hipotireoze

Pacientiem, kam veikta tireoidektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju Glivec terapijas laikā, ziņots par klīniskiem hipotireozes gadījumiem (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šiem pacientiem rūpīgi jākontrolē vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*TSH - thyroid-stimulating hormone*) līmenis.

Hepatotoksicitāte

Glivec vielmaiņas procesi galvenokārt notiek aknās un tikai 13% devas izdalās caur nierēm. Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (viegliem, vidēji smagiem vai smagiem) rūpīgi jākontrolē perifērā asinsaina un aknu fermentu daudzums (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu). Ir jāievēro, ka GIST slimniekiem iespējamas metastāzes aknās, kā dēļ ir iespējami aknu darbības traucējumi.

Saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti ziņojumi par aknu bojājumiem, tai skaitā aknu mazspēju un aknu nekrozi. Imatinību kombinējot ar lielu devu ķīmijterapijas shēmām novērots palielināts skaits smagu ar aknām saistītu blakusparādību. Nepieciešams rūpīgi kontrolēt aknu darbību gadījumos, kad imatinibs tiek kombinēts ar ķīmijterapijas shēmām, kas, kā zināms, saistītas ar aknu disfunkciju (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Šķidrums aizture

Aptuveni 2,5% pacientu ar nesenu diagnosticētu CML, kas lieto Glivec, ir aprakstīta smaga šķidrums aizture (eksudatīvs pleirīts, tūska, plaušu tūska, ascīts, virspusēja tūska). Tādējādi ir ļoti ieteicams kontrolēt pacienta svaru. Negaidīts, straujš pacienta ķermeņa masas pieaugums ir rūpīgi jāizmeklē un, ja nepieciešams, jāordinē piemēroti uzturoši un terapeitiski pasākumi. Klīnisko pētījumu laikā iepriekš nosauktās parādības biežāk novēroja gadījumos vecākiem cilvēkiem, kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds slimības. Tādējādi, ja pacientam ir sirds darbības traucējumi, jāievēro piesardzība.

Pacienti ar sirds slimībām

Pacienti ar sirds slimībām, sirds mazspējas riska faktoriem vai nieru mazspēju anamnēzē ir rūpīgi jānovēro, un ikviens pacients ar sirds vai nieru mazspēju saistītiem simptomiem ir jāizmeklē un jāārstē.

Pacientiem ar hipereozinofīlijas sindromu (HES) ar slēptu HES šūnu infiltrāciju miokardā bijuši atsevišķi kardiogēniskā šoka/kreisā kambara disfunkcijas gadījumi, kas saistīti ar HES šūnu degranulāciju, uzsākot terapiju ar imatinibu. Ziņots, ka šis stāvoklis bija atgriezenisks, kad tika pielietoti sistēmiskie steroīdi, asinsriti nodrošināši pasākumi un uz laiku tika pārtraukta imatiniba lietošana. Tā kā saistībā ar imatiniba lietošanu saņemti retāki blakusparādību ziņojumi par sirdsdarbības traucējumiem, pirms imatiniba lietošanas HES/CEL pacientiem nepieciešams rūpīgi izvērtēt imatiniba terapijas ieguvuma/riska attiecību.

Mielodisplāziskas/mieloproliferatīvas slimības ar PDGFR gēnu pārkārtošanos var būt saistītas ar augstu eozinofīlu līmeni. Tāpēc pacientiem ar HES/CEL un pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīti ar augstu eozinofīlu līmeni, pirms imatiniba lietošanas apsverama konsultācija pie kardioloģijas speciālista, ehokardiogrammas veikšana un seruma troponīna noteikšana. Ja kādas no šo pārbažu rezultātiem uzrāda novirzes, ārstēšanas sākumā apsverama kardioloģijas speciālista uzraudzība un profilaktiska sistēmisko steroīdu (1-2 mg/kg) lietošana vienu vai divas nedēļas vienlaikus ar imatinibu.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošana

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST ir aprakstīta gan kuņģa-zarnu trakta, gan intratumorālā asiņošana (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievērojot pieejamos datus, predisponējoši faktori (piemēram, audzēja lielums un lokalizācija vai asins koagulācijas traucējumi) nav konstatēti. Tādēļ GIST slimnieki, ievērojot jebkādas etioloģijas asiņošanas iespēju, paaugstināta riska grupā neietilpst. Tā kā palielināts asinsvadu daudzums audos un asiņošanas tendence ir attiecināmas uz GIST klīniskās gaitas īpašībām, visiem šāda veida pacientiem ir jāpiemēro standarta pieeja un procedūras asiņošanas kontrolei un terapijai.

Turklāt pacientiem ar CML, ALL un citām slimībām (skatīt 4.8. apakšpunktu) pēcreģistrācijas periodā ziņots par kuņģa antrālo vaskulāro ektāziju (GAVE – *gastric antral vascular ectasia*) – retu kuņģa-zarnu trakta asiņošanas iemeslu. Nepieciešamības gadījumā var apsvērt ārstēšanas ar Glivec pārtraukšanu.

Audzēja sabrukšanas sindroms

Saistībā ar iespējamu audzēja sabrukšanas sindroma (ASS) attīstības risku, pirms ārstēšanas ar Glivec uzsākšanas nepieciešams veikt klīniski nozīmīgas dehidratācijas korekciju un augsta urīnskābes līmeņa asinīs terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

B hepatīta reaktivācija

Pēc tam, kad pacienti, kuri ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji, bija lietojuši *Bcr-Abl* tirozīnkināzes inhibitorus, novēroja šā vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls.

Pirms uzsākt ārstēšanu ar Tasigna, pacienti jātestē uz BHV infekciju. Pacientiem ar pozitīvu B hepatīta vīrusa seroloģiju (tajā skaitā pacientiem ar aktīvu slimību) pirms ārstēšanas uzsākšanas un pacientiem, kuriem ārstēšanas laikā BHV infekcijas tests ir pozitīvs, jākonsultējas ar aknu slimību un B hepatīta vīrusa ārstēšanas speciālistiem. Terapijas laikā un vairākus mēnešus pēc terapijas beigšanas BHV nēsātāji, kuriem nepieciešama ārstēšana ar Tasigna, rūpīgi jānovēro, vai nerodas aktīvas BHV infekcijas pazīmes un simptomi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Fototoksicitāte

Jāizvairās no tiešas saules staru iedarbības vai tā jāsamazina fototoksicitātes riska dēļ, kas ir saistīts ar imatiniba lietošanu. Pacienti ir jāinformē par piesardzības pasākumiem, tādiem kā aizsargājoša apģērba un sauļošanās krēma ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*) lietošanu.

Trombotiska mikroangiopātija

Bcr-Abl tirozīnkināzes inhibitoru (TKIs) lietošana saistīta ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), tajā skaitā individuālu gadījumu ziņojumiem par Glivec (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam, kurš lieto Glivec, rodas laboratoriskas vai klīniskas atrades, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ir jāpārtrauc un rūpīgi jāizvērtē TMA, tajā skaitā nosakot ADAMTS13 aktivitāti un anti-ADAMTS13 antivielas. Ja anti-ADAMTS-13 antivielu līmenis ir paaugstināts kombinācijā ar zemu ADAMTS 13 aktivitāti, ārstēšanu ar Glivec nedrīkst turpināt.

Laboratoriskie izmeklējumi

Glivec terapijas laikā regulāri jākontrolē pilna asinsaina. CML slimnieku ārstēšana ar Glivec ir saistīta ar neitropēniju un trombocitopēniju, tomēr šķiet, ka šīs citopēnijas ir saistītas ar ārstējamās slimības stadiju. Salīdzinot ar pacientiem, kam CML ir hroniskā fāzē, pacientiem CML akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos citopēniju novēro biežāk. Kā ieteikts apakšpunktā 4.2., Glivec terapiju ir iespējams pārtraukt vai samazināt preparāta devu.

Pacientiem, kas saņem Glivec, regulāri jākontrolē aknu funkcija (transamināzes, bilirubīns un sārmainā fosfatāze).

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem imatiniba koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību, iespējams, paaugstināta alfa skābā glikoproteīna (AGP) (olbaltuma, kas saista imatinibu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jālieto minimālā sākuma deva. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ārstēšanā jāievēro piesardzība. Devu var samazināt, ja rodas blakusparādības (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Ilgtermiņa ārstēšana ar imatinibu var būt saistīta ar klīniski nozīmīgām nieru funkciju izmaiņām. Tādēļ nieru funkcijas ir jāizvērtē pirms terapijas ar imatinibu uzsākšanas un rūpīgi jākontrolē terapijas laikā, īpašu uzmanību veltot pacientiem ar nieru funkciju traucējumu riska faktoriem. Ja tiek novēroti nieru darbības traucējumi, jānozīmē atbilstoša rīcība un ārstēšana saskaņā ar standarta ārstēšanas vadlīnijām.

Pediātriskā populācija

Saņemti ziņojumi par augšanas aizturi bērniem un pusaudžiem, kurus ārstēja ar imatinibu. Novērošanas pētījumā pediātriskā populācijā ar CML pēc 12 un 24 ārstēšanas mēnešiem ziņoja par auguma standartnovirzes vērtības mediānas statistiski būtisku samazināšanos (bet klīniskā nozīme nav skaidra) divām mazām apakšgrupām neatkarīgi no pubertātes statusa un dzimuma. Līdzīgi rezultāti tika novēroti novērošanas pētījumā ALL bērnu populācijā. Ārstēšanas laikā ar imatinibu ieteicams regulāri pārbaudīt bērna augumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aktīvās vielas, kas var paaugstināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inhibē P450 izofermenta CYP3A4 aktivitāti (piemēram, proteāzes inhibitori, piemēram, indinavīrs, lopinavīrs/ritonavīrs, ritonavīrs, sahinavīrs, telaprevīrs, nelfinavīrs, boceprevīrs; azola grupas pretsēnīšu līdzekļi, tai skaitā ketokonazols, itrakonazols, posakonazols, vorikonazols; noteikti makrolīdu grupas līdzekļi, piemēram, eritromicīns, klaritromicīns un telitromicīns), var palēnināt imatiniba vielmaiņas procesus un paaugstināt tā koncentrāciju. Veseliem pētījumu objektiem gadījumā, ja imatinību ievadīja vienlaicīgi ar vienu ketokonazola devu (CYP3A4 inhibitoris), novēroja nozīmīgu preparāta iedarbības pastiprinājumu (vidējās C_{max} un AUC vērtības pieauga par attiecīgi 26% un 40%). Vienlaicīgi ordinējot Glivec un CYP3A4 grupas fermentu inhibitorus, ir jāievēro piesardzība.

Aktīvās vielas, kas var samazināt imatiniba koncentrāciju plazmā

Vielas, kas inducē CYP3A4 aktivitāti (deksametazons, fenitoīns, karbamazepīns, rifampicīns, fenobarbitāls, fosfenitoīns, primidons vai *Hypericum perforatum*, zināmi kā asinszāles preparāti) var ievērojami vājināt Glivec iedarbību un, iespējams, paaugstināt terapeitiskas neveiksmes risku. Pēc iepriekšējas vairākkārtējas 600 mg lielu rifampicīna devu lietošanas, pēc kā sekoja viena 400 mg Glivec deva, salīdzinot ar lielumiem, kas novēroti, rifampicīnu nelietojot, C_{max} un $AUC_{(0-\infty)}$ samazinājās par vismaz attiecīgi 54% un 74%. Līdzīgi rezultāti tika novēroti pacientiem ar ļaundabīgu gliomu, kuri terapijas laikā ar Glivec saņēma enzīmus inducējošus pretepilepsijas līdzekļus (EIPEL), piemēram, karbamazepīnu, okskarbazepīnu un fenitoīnu. Imatiniba plazmas AUC samazinājās par 73%, salīdzinot ar pacientiem, kas nelietoja EIPEL. No vienlaicīgas imatiniba un rifampicīna vai citu spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas ir jāizvairās.

Aktīvās vielas, kuru koncentrāciju plazmā var mainīt Glivec

Imatinibs attiecīgi 2 un 3,5 reizes palielina simvastatīna (CYP3A4 substrāts) vidējo C_{max} un AUC, kas liecina, ka tas inhibē CYP3A4. Tādējādi, vienlaicīgi nozīmējot Glivec un CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisku indeksu (piemēram, ciklosporīnu, pimoziātu, takrolimu, sirolimu, ergotamīnu, diergotamīnu, fentanilu, alfentanilu, terfenadīnu, bortezomību, docetakselu un hinidīnu), ieteicams ievērot piesardzību. Glivec var paaugstināt citu CYP3A4 metabolizēto zāļu koncentrāciju plazmā (t.i., triazol-benzodiazepīnus, dihidropiridīna grupas kalcija kanālu blokatorus, dažus HMG-CoA reduktāzes inhibitorus, t.i., statīnus u.c.).

Tā kā ir zināms par pastāvošu paaugstināto asiņošanas risku sakarā ar imatiniba lietošanu (piemēram, hemorāģija), pacientiem, kam nepieciešami antikoagulanti, ir jāievada mazmolekulārais vai standarta heparīns, nevis kumarīna atvasinājumi, piemēram, varfarīns.

In vitro apstākļos Glivec koncentrācijas, kas ir tuvas tām, kas ietekmē CYP3A4 aktivitāti, inhibē citohroma P450 izofermentu CYP2D6. Lietojot imatiniba 400 mg devu divas reizes dienā, tika novērots CYP2D6 mediētā metoprolola metabolisma nomākums, kur metoprolola C_{max} un AUC paaugstinājās par aptuveni 23% (90% TI [1,16-1,30]). Devas pielāgošana nav nepieciešama, lietojot imatinību kombinācijā ar CYP2D6 substrātiem, tomēr piesardzība jāievēro, lietojot CYP2D6 substrātus ar šauru terapeitiskās darbības platumu, piemēram, metoprololu. Pacientiem, kuri lieto metoprololu, jāapsver iespēja veikt klīnisku uzraudzību.

In vitro Glivec nomāc paracetamola O-glikuronidāciju ar K_i vērtību 58,5 mikromol/l. Šī inhibīcija nav novērota *in vivo* pēc 400 mg Glivec un 1000 mg paracetamola lietošanas. Lielākas Glivec un paracetamola devas nav pētītas.

Tādēļ, lietojot vienlaikus Glivec un paracetamolu lielās devās, jāievēro piesardzība.

Pacientiem, kam veikta tireoidektomija, un kas saņem levotiroksīna aizstājterapiju Glivec terapijas laikā, var pazemināties levotiroksīna līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību. Tomēr novērotās mijiedarbības reakcijas mehānisms pašreiz nav noskaidrots.

Ir pieejama klīniskā pieredze par Glivec lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu) pacientiem ar Ph+ ALL, bet zāļu-zāļu mijiedarbība starp imatinibu un ķīmijterapijas režīmiem nav pilnībā noskaidrota. Iespējama imatiniba izraisīto blakusparādību, piemēram, hepatotoksicitātes, mielosupresijas un citu blakusparādību, pastiprināšanās, un saņemti ziņojumi, ka vienlaicīga lietošana kopā ar L-asparagināzi var tikt saistīta ar palielinātu hepatotoksicitāti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tādēļ lietojot Glivec kombinācijā jāievēro īpaša piesardzība.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Glivec jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Dati par imatiniba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par spontāniem abortiem un iedzimtiem defektiem jaundzimušajiem sievietēm, kuras lietojušas Glivec. Tomēr pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks auglim nav zināms. Glivec grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien nav absolūta nepieciešamība. Ja preparātu lieto grūtniecības laikā, paciente ir jāinformē par potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Informācija par imatiniba izdalīšanos ar cilvēka mātes pienu ir ierobežota. Pētījumos divām sievietēm, kuras baroja bērnus ar krūti, konstatēts, ka gan imatinibs, gan tā aktīvais metabolīts var izdalīties ar cilvēka mātes pienu. Pētījumā vienai pacientei noteikts, ka attiecība starp imatiniba un tā metabolīta koncentrāciju mātes pienā un asinīs ir attiecīgi 0,5 un 0,9, kas liecina, ka imatiniba metabolīts pārsvarā izdalās ar mātes pienu. Ņemot vērā imatiniba un tā metabolīta kopējo koncentrāciju un zīdaiņa dienā uzņemto maksimālo piena daudzumu, sagaidāmā zāļu iedarbība būs zema (~10% terapeitiskās devas). Tomēr, tā kā nav zināma nelielu imatiniba devu iedarbība zīdaiņiem, sievietēm barot bērnu ar krūti nav atļauts ārstēšanās laikā un vismaz 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ar Glivec.

Fertilitāte

Preklīniskajos pētījumos nekonstatēja ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti, kaut arī tika novērota ietekme uz reproduktīvajiem parametriem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Nav veikti pētījumi ar pacientiem, kuri saņēma Glivec, un nav izvērtēta tā ietekme uz fertilitāti un gametoģenēzi. Ārstēšanas laikā ar Glivec pacientiem, kuriem ir bažas par savu fertilitāti, jākonsultējas ar savu ārstu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pacienti ir jābrīdina, ka imatiniba terapijas laikā tiem ir iespējamās nevēlamas blakusparādības, piemēram, reiboņi, neskaidra redze vai miegainība. Tādējādi, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ir ieteicams ievērot piesardzību.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pacientiem ar ļaundabīgām slimībām ir iespējami dažādi neskaidras izcelsmes stāvokļi, kas var izraisīt nevēlamas blakusparādības, ko, sakarā blakusslimību simptomu dažādību, slimības progresiju un dažādu zāļu vienlaicīgu lietošanu, ir grūti novērtēt.

CML klīnisko pētījumu laikā sakarā ar to izraisītām nevēlamām blakusparādībām zāļu lietošana tika pārtraukta 2,4% pacientu ar pirmreizēju diagnozi, 4% pacientu slimības vēlīnajā hroniskajā fāzē pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas, 4% pacientu akcelerācijas fāzē pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas un 5% pacientu blastu krīzes apstākļos pēc neveiksmīgi izmantotas interferona terapijas. GIST pētījumu laikā sakarā ar šo zāļu izraisītām nevēlamām blakusparādībām terapija tika pārtraukta 4% pacientu.

Visu indikāciju gadījumā novērotās nevēlamās blakusparādības, neskaitot divus izņēmumus, ir līdzīgas. Salīdzinot ar GIST slimniekiem, CML gadījumā biežāk novēro kaulu smadzeņu darbības nomākumu, kas, iespējams, ir saistīts ar blakusslimību. Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST, 7 (5%) pacientiem novēroja 3 vai 4 smaguma pakāpes (pēc CTC terminoloģijas) asiņošanu kuņģa – zarnu traktā (3 pacientiem), 3 pacientiem – intratumorālu asiņošanu, un 1 pacientam – vienlaicīgi abas parādības. Audzēji kuņģa – zarnu traktā var būt vieta, kur novēro kuņģa – zarnu trakta asiņošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Kuņģa – zarnu trakta asiņošana dažkārt var būt smaga vai nāvējoša. Visbiežāk ($\geq 10\%$ gadījumu), abos gadījumos aprakstītās, ar šo zāļu lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir izpaudušās kā viegls nelabums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, vājums, muskuļu sāpes un krampji, kā arī izsitumi. Visu pētījumu laikā bieži novēroja virspusējas tūskas, galvenokārt – virs acu dobumiem un ekstremitāšu apakšējā daļā. Tomēr šīs tūskas reti ir bijušas smagas. Tās iespējams ārstēt, izmantojot diurētiskos preparātus, uzturošus pasākumus vai arī samazinot Glivec devu.

Pacientiem ar Ph+ ALL, imatinibu kombinējot ar lielu ķīmijterapijas devu shēmām, var novērot pārejošu aknu toksicitāti transamināžu paaugstināšanās un hiperbilirubinēmijas veidā. Ņemot vērā ierobežoto drošuma datu datubāzi, līdz šim brīdim saņemtie ziņojumi par nevēlamajām blakusparādībām bērniem atbilst šī brīža zināmajam drošuma profilam pieaugušajiem ar Ph+ ALL. Drošuma datu bāze bērniem ar Ph+ALL ir ļoti ierobežota, tomēr nav identificēti jauni drošuma riski.

Jaukta tipa nevēlamām blakusparādībām, kas izpaužas kā, piemēram, pleiras eksudāts, ascīts, plaušu tūska un straujš svara pieaugums ar virspusēju tūsku vai bez tās, ir iespējams piešķirt kopīgu apzīmējumu “šķidrums aizture”. Parasti šīs reakcijas iespējams ārstēt, uz laiku atliekot Glivec lietošanu un izmantojot diurētiskos līdzekļus un citus piemērotus uzturošas aprūpes pasākumus. Tomēr atsevišķos gadījumos var būt smagas vai dzīvībai bīstamas, un dažiem pacientiem blastu krīzes apstākļos un kompleksu klīnisku eksudatīvu pleirītu, sastrēguma sirds mazspēju un nieru mazspēju anamnēzē, ir iestājusies nāve. Klīniskajos pētījumos, kuros iesaistīti bērni, īpaši nozīmīgi dati, kas attiecas uz preparāta lietošanas drošumu, nav konstatēti.

Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas aprakstītas biežāk kā tikai atsevišķos gadījumos ir uzskaitītas turpmāk. Tās ir sistematizētas pēc orgānu sistēmas un biežuma. Uzskaitītām blakusparādībām rašanās biežums definēts sekojoši: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc to sastopamības biežuma, biežākās vispirms.

Tabulā Nr. 1 ir minētas blakusparādības un to.

Tabula Nr. 1 Tabulā apkopotās nevēlamās blakusparādības

Infekcijas un infestācijas	
<i>Retāk</i>	<i>Herpes zoster, herpes simplex</i> , nazofaringīts, pneimonija ¹ , sinusīts, celulīts, augšējo elpošanas ceļu infekcija, gripa, urīnceļu infekcija, gastroenterīts, sepse
<i>Reti</i>	Sēnīšu infekcija
<i>Nav zināmi</i>	B hepatīta reaktivācija*
Labdabīgi, laundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	
<i>Reti</i>	Audzēja sabrukšanas sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Audzēja asiņošana/audzēja nekroze*
Imūnās sistēmas traucējumi	
<i>Nav zināmi</i>	Anafilaktiskais šoks*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Neitropēnija, trombocitopēnija, anēmija
<i>Bieži</i>	Pancitopēnija, febrila neitropēnija
<i>Retāk</i>	Trombocitēmija, limfopēnija, kaulu smadzeņu nomākums, eozinofīlija, limfadenopātija
<i>Reti</i>	Hemolītiska anēmija, trombotiska mikroangiopātija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
<i>Bieži</i>	Anoreksija
<i>Retāk</i>	Hipokaliēmija, pastiprināta ēstgriba, hipofosfatēmija, samazināta ēstgriba, dehidratācija, podagra, hiperurikēmija, hiperkalciēmija, hiperglikēmija, hiponatriēmija
<i>Reti</i>	Hiperkaliēmija, hipomagniēmija
Psihiskie traucējumi	
<i>Bieži</i>	Bezmiegs
<i>Retāk</i>	Depresija, pavājināta dzimumtieksme, trauksme
<i>Reti</i>	Apjukuma stāvoklis
Nervu sistēmas traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Galvassāpes ²
<i>Bieži</i>	Reibonis, parestēzija, garšas sajūtas izmaiņas, jušanas traucējumi
<i>Retāk</i>	Migrēna, miegainība, sinkope, perifēra neiropātija, atmiņas traucējumi, sēžas nerva iekaisums, nemierīgo kāju sindroms, trīce, asinsizplūdums smadzenēs
<i>Reti</i>	Paaugstināts intrakraniālais spiediens, krampji, redzes nerva iekaisums
<i>Nav zināmi</i>	Smadzeņu tūska*
Acu bojājumi	
<i>Bieži</i>	Plakstiņu pietūkums, pastiprināta asarošana, konjunktīvas asiņošana, konjunktivīts, sausas acis, neskaidra redze
<i>Retāk</i>	Acu kairinājums, sāpes acīs, orbītas tūska, sklēras asiņošana, tīklenes asiņošana, blefarīts, makulāra tūska
<i>Reti</i>	Katarakta, glaukoma, papillas tūska
<i>Nav zināmi</i>	Stiklveida ķermeņa asiņošana*
Ausu un labirinta bojājumi	
<i>Retāk</i>	<i>Vertigo</i> , troksnis ausīs, dzirdes zudums
Sirds funkcijas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Sirdsklauves, tahikardija, sastrēguma sirds mazspēja ³ , plaušu tūska
<i>Reti</i>	Aritmija, priekškambaru mirdzēšana, sirds apstāšanās, miokarda infarkts, stenokardija, izsvīdums perikardā
<i>Nav zināmi</i>	Perikardīts*, sirds tamponāde*
Asinsvadu sistēmas traucējumi⁴	
<i>Bieži</i>	Pietvīkums, asiņošana
<i>Retāk</i>	Hipertensija, hematoma, subdurāla hematoma, perifēro ķermeņa daļu salšanas sajūta, hipotensija, Reino sindroms
<i>Nav zināmi</i>	Tromboze/embolija*

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
<i>Bieži</i>	Aizdusa, deguna asiņošana, klepus
<i>Retāk</i>	Izsvīdums pleirā ⁵ , sāpes rīklē un balsenē, faringīts
<i>Reti</i>	Pleiras sāpes, plaušu fibroze, pulmonāla hipertensija, plaušu asiņošana
<i>Nav zināmi</i>	Akūta elpošanas mazspēja ^{11*} , intersticiāla plaušu slimība*
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Slikta dūša, caureja, vemšana, dispepsija, sāpes vēderā ⁶
<i>Bieži</i>	Meteorisms, nepatīkama sajūta vēderā, gastroezofageāls atvilkis, aizcietējums, sausa mute, gastrīts
<i>Retāk</i>	Stomatīts, čūlas mutes dobumā, kuņģa-zarnu trakta asiņošana ⁷ , atraugas, melēna, ezofagīts, ascīts, kuņģa čūla, vemšana ar asinīm, heilīts, disfāģija, pankreatīts
<i>Reti</i>	Kolīts, ileuss, zarnu iekaisīga slimība
<i>Nav zināmi</i>	Ileuss/zarnu nosprostojums*, kuņģa-zarnu trakta perforācija*, divertikulīts*, kuņģa antrālā vaskulārā ektāzija (GAVE)*
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
<i>Bieži</i>	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis
<i>Retāk</i>	Hiperbilirubinēmija, hepatīts, dzelte
<i>Reti</i>	Aknu mazspēja ⁸ , aknu nekroze
Ādas un zemādas audu bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Periorbitāla tūska, dermatīts/ekzēma/izsitumi
<i>Bieži</i>	Nieze, sejas tūska, sausa āda, eritēma, alopecija, svīšana naktī, fotosensibilizācijas reakcija
<i>Retāk</i>	Pustulāri izsitumi, kontūzija, pastiprināta svīšana, nātrene, ekhimozes, palielināta zilumu veidošanās tendence, hipotrihoze, ādas hipopigmentācija, eksfoliatīvs dermatīts, onihoklāze, folikulīts, petehijas, psoriāze, purpura, ādas hiperpigmentācija, bullozi izsitumi, panikulīts ¹²
<i>Reti</i>	Akūta febrila neitrofila dermatoze (Svīta sindroms), nagu krāsas izmaiņas, angioneirotiska tūska, vezikulāri izsitumi, <i>erythema multiforme</i> , leukocitoklastisks vaskulīts, Stīvensa-Džonsona sindroms, akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP), pemfiguss*
<i>Nav zināmi</i>	Ķīmijterapijas inducēts palmāri-plantārais eritrodizestēzijas sindroms*, lihenoidā keratoze*, <i>lichen planus</i> *, toksiska epidermas nekrolīze*, zāļu izraisīti izsitumi ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i> – DRESS)*, pseidoporfirija*
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Muskuļu spazmas un krampji, muskuļu un kaulu sāpes, arī mialģija ⁹ , artralģija, kaulu sāpes ¹⁰
<i>Bieži</i>	Locītavu pietūkums
<i>Retāk</i>	Locītavu un muskuļu stīvums, osteonekroze*
<i>Reti</i>	Muskuļu vājums, artrīts, rabdomiolīze/miopātija
<i>Nav zināmi</i>	Augšanas aizture bērniem*
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
<i>Retāk</i>	Nieru sāpes, hematūrija, akūta nieru mazspēja, palielināts urinēšanas biežums
<i>Nav zināmi</i>	Hroniska nieru mazspēja
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
<i>Retāk</i>	Ginekomastija, erektilā disfunkcija, menorāģija, neregulāras menstruācijas, seksuāla disfunkcija, sāpes krūšu galos, krūšu dziedzeru palielināšanās, sēklinieku maisiņu tūska
<i>Reti</i>	Hemorāģisks dzeltenais ķermenis/hemorāģiska olnīcu cista
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
<i>Ļoti bieži</i>	Šķidrums aizture un tūska, nogurums
<i>Bieži</i>	Vājums, paaugstināta ķermeņa temperatūra, anasarka, vēsuma sajūta, drebuļi
<i>Retāk</i>	Sāpes krūtīs, savārgums

Izmeklējumi	
<i>Ļoti bieži</i>	Ķermeņa masas palielināšanās
<i>Bieži</i>	Ķermeņa masas samazināšanās
<i>Retāk</i>	Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs, sārmainās fosfotāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs
<i>Reti</i>	Amilāzes līmeņa paaugstināšanās asinīs

- * Par šī tipa reakcijām ziņots galvenokārt Glivec pēcreģistrācijas pieredzes laikā. Tie ietver spontānos gadījumu ziņojumus, kā arī notiekošajos pētījumos, paplašinātas pieejamības programmās, klīniskās farmakoloģijas pētījumos un neapstiprinātu indikāciju zinātniskajos pētījumos novērotās nopietnās blakusparādības. Tā kā par šīm blakusparādībām ziņots nenoteikta lieluma populācijā, nav iespējams vienmēr noteikt to biežumu vai cēloņsakarību ar imatinibu iedarbību.
- 1 Par pneimoniju visbiežāk ziņots pacientiem ar transformētu CML un pacientiem ar GIST.
 - 2 Galvassāpes visbiežāk novērotas pacientiem ar GIST.
 - 3 Pamatojoties uz datiem par pacientgadiem, sirdsdarbības traucējumus, tostarp sastrēguma sirds mazspēju pacientiem ar transformētu CML novēroja biežāk nekā pacientiem ar hronisku CML.
 - 4 Pietvīkumu visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST, un asiņošanu (hematomu, hemorāģiju) visbiežāk novēroja pacientiem ar GIST un transformētu CML (CML-AP un CML-BC).
 - 5 Par izsvīdumu pleirā biežāk ziņots pacientiem ar GIST un pacientiem ar transformētu CML (CML-AP un CML-BC) nekā pacientiem ar hronisku CML.
 - 6+7 Sāpes vēderā un kuņģa-zarnu trakta asiņošana visbiežāk novērota pacientiem ar GIST.
 - 8 Ziņots par dažiem letāliem aknu mazspējas un aknu nekrozes gadījumiem.
 - 9 Muskuļu un kaulu sāpes ārstēšanas laikā ar imatinibu vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas novēroja pēcreģistrācijas periodā.
 - 10 Muskuļu un kaulu sāpes un traucējumi pacientiem ar CML novēroti biežāk nekā pacientiem ar GIST.
 - 11 Ziņots par letāliem gadījumiem pacientiem ar progresējošu slimību, smagām infekcijām, smagu neitropēniju un citiem nopietniem vienlaikus pastāvošiem stāvokļiem.
 - 12 Tajā skaitā mezglainā eritēma.

Laboratorisko izmeklējumu rezultātu patoloģijas

Hematoloģija

CML gadījumā visos pētījumos ir konstatētas citopēnijas, jo īpaši – neitropēnija un trombocitopēnija. Lietojot lielas preparāta devas ≥ 750 mg (I fāzes pētījuma laikā), parādību novēro biežāk, tomēr citopēniju biežums ir arī viennozīmīgi atkarīgs no slimības stadijas. 3. vai 4. smaguma pakāpes neitropēniju (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocītu daudzums $< 50 \times 10^9/l$) pacientiem ar blastu krīzi vai slimības akcelerācijas fāzē, salīdzinot ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē (16,7% novēro neitropēniju un 8,9% - trombocitopēniju), novēro 4 un 6 reizes biežāk (59% līdz 64% un 44% līdz 63% novēro attiecīgi neitropēniju un trombocitopēniju). Pacientiem, kam nesen diagnosticēta CML hroniskā fāzē, 4 smaguma pakāpes neitropēniju (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) un trombocitopēniju (trombocītu daudzums $< 10 \times 10^9/l$) novēro attiecīgi 3,6% un $< 1\%$ pacientu. Laika vidējais intervāls starp neitropēnijas un trombocitopēnijas epizodēm ir attiecīgi robežās no 2 līdz 3 un 3 līdz 4 nedēļām. Šīs parādības parasti ir iespējams ārstēt, vai nu samazinot preparāta devu, vai Glivec lietošanu pārtraucot. Retos gadījumos ir nepieciešams terapiju izbeigt pilnīgi. Pediatrijas pacientiem ar CML visbiežāk novērotās toksicitātes parādības bija 3. vai 4. pakāpes citopēnijas, t.s. neitropēnija, trombocitopēnija un anēmija. Šīs parādības parasti izpaudās dažu mēnešu laikā tūlīt pēc terapijas uzsākšanas.

Klīniskā pētījumā slimniekiem ar nerezecējamu un/vai metastazējušu GIST 3. un 4. smaguma pakāpes anēmija ir aprakstīta attiecīgi 5,4% un 0,7% pacientu. Vismaz dažiem pacientiem šī anēmija var būt saistīta ar asiņošanu kuņģa – zarnu traktā vai intratumorālu asiņošanu. 3. un 4. smaguma pakāpes neitropēnija ir novērota attiecīgi 7,5% un 2,7% pacientu, bet 3. smaguma pakāpes trombocitopēnija – 0,7% pacientu. 4. smaguma pakāpes trombocitopēnija nevienam pacientam neattīstījās. Leikocītu (*White Blood Cells* - WBC) un neitrofilu daudzuma samazinājumu galvenokārt novēroja pirmo sešu terapijas nedēļu laikā, vēlāk attiecīgo parametru vērtības bija relatīvi stabilas.

Bioķīmija

CML slimniekiem novēroja izteiktu transamināžu (<5%) vai bilirubīna (<1%) līmeņa palielināšanos un to parasti ārstēja, samazinot devu vai pārtraucot preparāta lietošanu (šo epizožu vidējais ilgums bija aptuveni viena nedēļa). Aknu darbības laboratorisko raksturlielumu patoloģisku pārmaiņu dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca mazāk nekā 1% CML slimnieku. GIST slimniekiem (B2222 pētījums) 6,8% gadījumu novēroja 3. vai 4. pakāpes ALAT (alanīna aminotransferāzes) līmeņa palielināšanos un 4,8% gadījumu – 3. vai 4. pakāpes ASAT (aspartāta aminotransferāzes) līmeņa palielināšanos. Bilirubīna līmeņa pieaugums bija zem 3%.

Ir bijuši citolītiska un holestātiska hepatīta un aknu mazspējas gadījumi, no kuriem daži ir bijuši fatāli (ieskaitot vienu pacientu, kas bija saņēmis lielu paracetamola devu).

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

B hepatīta reaktivācija

Saistībā ar *Bcr-Abl* TKI ziņots par B hepatīta vīrusa reaktivāciju. Dažos gadījumos iestājās akūta aknu mazspēja vai fulminants hepatīts, kura dēļ bija jāveic aknu transplantācija, vai iznākums bija letāls (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontakthinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pieredze par preparāta devām, kas pārsniedz ieteicamo terapeitisko devu, ir ierobežota. Literatūrā aprakstīti un saņemti spontāni ziņojumi par atsevišķiem Glivec pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jāveic atbilstoša simptomātiska ārstēšana. Kopumā saņemto ziņojumu iznākums bija “stāvokļa uzlabošanās” vai “atveseļošanās”. Saņemtie ziņojumi attiecas uz dažādiem devu intervāliem, kas aprakstīti zemāk:

Pieaugušo populācija

1200 līdz 1600 mg (ārstēšanas ilgums variē no 1 līdz 10 dienām): slikta dūša, vemšana, caureja, izsitumi, eritēma, tūska, pietūkums, nogurums, muskuļu spazmas, trombocitopēnija, pancitopēnija, sāpes vēderā, galvassāpes, samazināta ēstgriba.

1800 līdz 3200 mg (maksimāli 3200 mg dienā 6 dienu periodā): nespēks, mialģija, kreatīnfosfokināzes līmeņa paaugstināšanās, bilirubīna līmeņa paaugstināšanās, sāpes kuņģa-zarnu traktā.

6400 mg (viena deva): literatūrā aprakstīts viens gadījums par pacientu, kuram attīstījās slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā, drudzis, sejas pietūkums, samazināts neitrofilo leikocītu skaits, transamināžu līmeņa paaugstināšanās.

8 līdz 10 g (viena deva): saņemti ziņojumi par vemšanu un sāpēm kuņģa-zarnu traktā.

Pediatriskā populācija

Vienam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 400 mg devas lietošanas attīstījās vemšana, caureja un anoreksija, savukārt citam 3 gadus vecam zēnam pēc vienas 980 mg devas lietošanas samazinājās leikocītu skaits asinīs un attīstījās caureja.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro un jāveic atbilstoša uzturoša ārstēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, BCR-ABL tirozīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EA01

Darbības mehānisms

Imatinibs ir mazmolekulārs proteīnu-tirozīnkināzes inhibitors, kas spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīnkināzi (TK), kā arī vairākus TK receptorus: Kit, cilmes šūnu faktora (CŠF) receptoru, ko kodē c-Kit proto-onkogēns, diskoidīna domēna receptorus (DDR1 un DDR2), koloniju stimulējošā faktora receptoru (CSF-1R) un trombocītu augšanas faktora alfa un beta receptorus (PDGFR-alfa un PDGFR-beta). Imatinibs var arī inhibēt procesus šūnā, ko mediē šo receptoru kināžu aktivācija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Imatinibs ir olbaltumvielu – tirozīna kināzes inhibitors, kas *in vitro*, šūnās un *in vivo* spēcīgi inhibē Bcr-Abl tirozīna kināzi. Viela selektīvi inhibē proliferāciju un ierosina apoptozi Bcr-Abl pozitīvās šūnās, kā arī svaiģās leukēmiskās šūnās, kas ņemtas no Filadelfijas hromosomas pozitīviem CML, kā arī akūtas limfoblastiskas leikozes (ALL) slimniekiem.

In vivo izmantojot Bcr-Abl pozitīvas audzēja šūnas dzīvnieku modeļos, savienojumam kā atsevišķai vielai ir pretaudzēju aktivitāte.

Imatinibs inhibē arī tirozīna kināzes receptorus augšanas faktora atvasinātajās trombocītu (*Platelet-derived Growth Factor* - PDGF), PDGF-R šūnās, stumbra šūnu faktorā (*Stem Cell Factor* - SCF) un c-Kit šūnās. Viela inhibē arī šūnu procesus, kuros mediatori ir PDGF un SCF. *In vitro* imatinibs inhibē gastrointestinālo stromas audzēju šūnu proliferāciju un inducē apoptozi, ko parāda *kit* mutācijas aktivizēšanās. MDS/MPD, HES/CEL un DFSP patoģenēzē konstatēta PDGF receptoru vai Abl proteīna tirozīnkināzes metaboliska aktivācija kā saplūšanas sekas ar dažādiem partnerolbaltumiem vai metaboliska PDGF producēšana. Imatinibs nomāc šūnu signālu pārvadi un proliferāciju, ko izraisa pārmainītā PDGFR un Abl kināzes aktivitāte.

Hroniskas mieloleikozes klīniskie pētījumi

Glivec efektivitāti pamato kopējā hematoloģiskās un citoģenētiskās atbildes reakcijas pakāpe un dzīvildze bez progresēšanas. Nav kontrolētu klīnisku pētījumu, kuru rezultāti pierāda klīnisko ieguvumu, piemēram, ar slimību saistīto simptomu uzlabojumu vai dzīvildzes pieaugumu, izņemot nesen diagnosticētas CML hroniskā fāzē.

Ar pacientiem, kam diagnosticēta Filadelfijas hromosomas pozitīva (Ph⁺) CML progresijas, blastu krīzes vai akcelerācijas fāzē, kā arī cita veida Ph⁺ leikozes vai CML hroniskā fāzē pēc neveiksmīgas iepriekšējās terapijas ar interferonu alfa (IFN), ir veikti trīs plaši, atklāti, daudzcentru starptautiski, randomizēti II fāzes pētījumi. Ar pacientiem, kam nesen diagnosticēta Ph⁺ CML, ir veikts viens, plašs, atklāts starptautisks daudzcentru nejaušināts III fāzes pētījums. Turklāt, divu I fāzes un viena II fāzes pētījumu laikā ir ārstēti bērni.

Visos klīniskajos pētījumos 38% līdz 40% pacientu vecums bija ≥60 gadi, bet 10% līdz 12% pacientu vecums bija ≥70 gadi.

Nesen diagnosticēta slimība hroniskā fāzē

Šajā III fāzes pētījumā pieaugušajiem salīdzināja terapijas veidu, izmantojot Glivec monoterapijas veidā un interferona alfa (IFN) kombināciju ar citarabīnu (Ara-C). Pacientiem, kam reakcija uz terapiju izpalika (pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija (*Complete haematological response - CHR*) izpaliek pēc 6 mēnešu ilgās terapijas, pieaug (*White Blood Cells – WBC*), 24 mēnešu laikā nav novērota nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija – MCyR), reakcija uz terapiju tika zaudēta (zūd CHR vai MCyR) vai novēroja smagu izvēlētajā terapijas veida nepanesamību, tika atļauts pāriet uz citu terapijas veidu. Pacienti, kurus ārstēja ar Glivec, saņēma 400 mg preparāta dienā. Pacienti, ko ārstēja ar IFN, subkutāni saņēma IFN mērķa devu – 5 MSV/m² dienā, kombinācijā ar 20 mg/m² dienā Ara-C (subkutāni, 10 dienas mēnesī).

Pavisam randomizēja 1 106 pacientus, pa 553 katram ārstēšanas veidam. Sākotnējie slimnieku stāvokli raksturojošie parametri, salīdzinot abas terapijas grupas, bija labi balansēti. Vidējais vecums bija 51 gads (18–70 gadu intervālā), no tiem 21,9% pacientu ≥60 gadiem. No pacientu skaita 59% bija vīrieši un 41% sievietes; 89,9% - baltās rases un 4,7% melnās rases pārstāvji. Septiņus gadus pēc pēdējā pacienta iekļaušanas vidējais pirmās rindas terapijas ilgums bija 82 un 8 mēneši attiecīgi Glivec un IFN grupās. Vidējais otrās rindas terapijas ar Glivec ilgums bija 64 mēneši. Kopumā pacientiem, kuri saņēma par pirmās rindas zālēm Glivec, vidējā lietotā dienas deva bija 406 ± 76 mg. Primārais preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkts ir dzīvildze bez slimības progresijas. Slimības progresija ir definēta kā viena no sekojošām parādībām: progresija līdz akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei, nāve, CHR vai MCyR zudums vai, pacientiem, kuri nerasniedz CHR, WBC daudzuma pieaugums, neraugoties uz piemērotiem terapeitiskiem pasākumiem. Ievērojama citoģenētiska atbildes reakcija, hematoloģiska atbildes reakcija, molekulārā atbildes reakcija (minimālās atlieku slimības novērtēšana), laika posms līdz slimības akcelerācijas fāzei vai blastu krīzei un dzīvildze ir galvenie sekundārie preparāta efektivitātes pētījuma beigu punkti. Dati par reakciju ir norādīti tabulā Nr. 2.

Tabula Nr. 2 Reakcija nesēn diagnosticētas CML pētījuma laikā (84 mēnešu dati)

Labākā atbildes reakcija	Glivec n=553	IFN + Ara-C n=553
Hematoloģiskā atbildes reakcija		
CHR proporcija n (%) [95% TI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Citoģenētiskā atbildes reakcija		
Nozīmīga reakcija n (%) [95% TI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Pilnīgs CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Daļējs CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulārā atbildes reakcija**		
Nozīmīga reakcija pēc 12 mēnešiem (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Nozīmīga reakcija pēc 24 mēnešiem (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nozīmīga reakcija pēc 84 mēnešiem (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fišera tests		
** molekulārās atbildes reakcijas procentuālais īpatsvars pamatojas uz pieejamajiem pacientu paraugiem		
Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma):		
Leikocītu skaits <10 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs – <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20%, nav ekstramedulāras ietekmes.		
Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji: pilnīga (0% Ph ⁺ metafāze), daļēja (1% - 35%), neliela (36% - 65%) vai minimāla (66% - 95%). Nozīmīga atbildes reakcija (0% - 35%) apvieno daļējas un pilnīgas atbildes reakcijas.		
Nozīmīgas molekulārās atbildes reakcijas kritēriji: perifērajās asinīs Bcr-Abl kopiju daudzums samazinājies ≥3 logaritmiem (nosakot ar reāla laika kvantitatīvo reversās transkriptāzes PCR testu), salīdzinot ar standartizētu sākumstāvokli.		

Pilnīgas hematoloģiskās atbildreakcijas biežums, nozīmīgas citoģenētiskās atbildreakcijas un pilnīgas citoģenētiskās atbildreakcijas biežums pēc pirmās rindas terapijas tika aprēķināts, izmantojot Kaplāna-Meijera metodi, kurā gadījumi bez atbildreakcijas tika izslēgti pēdējās izmeklēšanas dienā. Aprēķinātais kopējais atbildreakciju daudzums pēc pirmās rindas terapijas ar Glivec, lietojot šo metodi, attiecīgi uzlabojās no 12 ārstēšanas mēnešiem uz 84 ārstēšanas mēnešiem, kā arī attiecīgi CHR no 96,4% uz 98,4% un CCyR no 69,5% uz 87,2%.

7 gadu ilgā novērošanas periodā Glivec grupā radās 93 (16,8%) progresēšanas gadījumi: 37 (6,7%) bija progresija uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi, 31 (5,6%) McyR zudums, 15 (2,7%) CHR zudums vai leikocītu skaita palielināšanās un 10 (1,8%) bija ar CML nesaistīta nāve. Pretēji tam IFN+Ara-C grupā bija 165 (29,8%) progresēšanas gadījumi, no kuriem 130 radās pirmās rindas terapijas laikā ar IFN+Ara-C.

Aprēķinātais pacientu daudzums bez progresēšanas uz paasinājumu vai blastu krīzi pēc 84 mēnešiem bija ievērojami lielāks Glivec grupā, salīdzinot ar IFN grupu (92,5% pret 85,1% pacientu, p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums līdz paasinājuma fāzei vai blastu krīzei mazinājās līdz ar terapijas ilgumu un ceturtajā un piektajā gadā bija mazāks nekā 1%. Aprēķinātā dzīvildze bez slimības progresēšanas pēc 84 mēnešiem bija 81,2% Glivec grupā un 60,6% kontroles grupā (p<0,001). Ikgadējais progresēšanas biežums jebkurā Glivec grupā laika gaitā arī samazinājās.

Glivec un IFN+Ara-C grupās kopumā nomira attiecīgi 71 (12,8%) un 85 (15,4%) pacienti. Pēc 84 mēnešiem aprēķinātā vispārējā dzīvildze ir attiecīgi 86,4% (83, 90) pret 83,3% (80, 87) randomizētās Glivec un IFN+Ara-C grupās ($p=0,073$, log-rindas tests). Šo laika līdz gadījumam iznākumu stipri ietekmē lielais terapijas maiņas biežums no IFN+Ara-C uz Glivec. Glivec terapijas ietekme uz dzīvildzi nesēn diagnosticētas CML hroniskas fāzes gadījumā tika papildus pārbaudīta retrospektīvā iepriekš ziņoto Glivec datu analizē, salīdzinot ar primāriem datiem no cita 3. fāzes pētījuma, kurā tika lietots IFN+Ara-C ($n=325$) identiskā terapijas shēmā. Šai retrospektīvajā analizē tika pierādīts Glivec pārkums pār IFN+Ara-C vispārējās dzīvildzes ziņā ($p<0,001$); 42 mēnešu laikā nomira 47 (8,5%) Glivec pacienti un 63 (19,4%) IFN+Ara-C pacienti.

Pacientiem Glivec grupā citoģenētiskās un molekulārās atbildreakcijas pakāpei bija skaidri redzama ietekme uz ilgstošiem iznākumiem. Tika aprēķināts, ka 96% (93%) pacientu ar CCyR (PCyR) pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz paasinājuma fāzi/blastu krīzi pēc 84 mēnešiem, bet tikai 81% pacientiem bez MCyR pēc 12 mēnešiem, nebija radusies progresēšana uz smagāku CML pēc 84 mēnešiem ($p<0,001$ kopumā, $p=0,25$ starp CCyR un PCyR). Pacientiem ar Bcr-Abl transkripcijas samazinājumu vismaz par 3 logaritmiem 12 mēnešu laikā iespējamība, ka neatkārtosies paasinājuma fāze/blastu krīzes, ir 99% 84 mēnešu periodā. Līdzīgi rādītāji tika iegūti izvēloties par atskaites punktu 18-mēnešu periodu.

Šajā pētījumā bija pieļaujama devas palielināšana no 400 mg dienā līdz 600 mg dienā, pēc tam no 600 mg dienā līdz 800 mg dienā. Pēc 42 mēnešus ilgas novērošanas 11 pacientiem konstatēja apstiprinātu citoģenētiskās atbildes reakcijas zudumu (4 nedēļu laikā). No šiem 11 pacientiem, 4 pacientiem devu palielināja līdz 800 mg dienā, 2 no tiem atguva citoģenētisko atbildes reakciju (1 daļēji un 1 pilnībā, pēdējam tika sasniegta arī molekulārā atbildes reakcija), bet no 7 pacientiem, kam nepalielināja devu, tikai viens atguva pilnīgu citoģenētisku atbildes reakciju. Dažu blakusparādību procentuālais daudzums bija lielāks 40 pacientiem, kam devu palielināja līdz 800 mg dienā, salīdzinot ar pacientiem pirms devas palielināšanas ($n=551$). Biežāk novērotās blakusparādības bija kuņģa-zarnu trakta asiņošana, konjunktivīts un transamināžu vai bilirubīna līmeņa palielināšanās. Par citām blakusparādībām ziņots retāk vai vienlīdz bieži.

Hroniskā fāze, pēc neveiksmīgas terapijas ar interferonu

Ārstēja 532 pieaugušos, preparāta sākotnējā deva – 400 mg. Pacienti tika iedalīti 3 galvenajās kategorijās: hematoloģiska neveiksme (29%), citoģenētiska neveiksme (35%) vai interferona nepanesamība (36%). Pacienti vidēji 14 mēnešus saņēma IFN terapiju ar $\geq 25 \times 10^6$ SV devām nedēļā. Visiem pacientiem slimība bija vēlīnā hroniskā fāzē, vidējais laiks kopš diagnozes – 32 mēneši. Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija nozīmīgas citoģenētiskas atbildes reakcijas pakāpe (pilnīga un daļēja atbildes reakcija, 0% līdz 35% Ph⁺ metafāzes kaulu smadzenēs).

Šajā pētījumā 65% pacientu iestājās nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas 53% pacientu bija pilnīga (apstiprināts 43% pacientu), skatīt tabulu Nr. 3. Pilnīga hematoloģiskas atbildes reakcija tika sasniegta 95% pacientu.

Slimības paasinājuma fāze

Pētījumā tika iekļauti 235 pieaugušie slimības akcelerācijas fāzē. Pirmajiem 77 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 158 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, leikozes simptomu trūkums (piemēram, blastu klīrenss no kaulu smadzenēm un asinīm, bet bez pilnīgas perifēro asiņu raksturlielumu atgriešanās normas robežās, kā pilnīgas atbildes reakcijas gadījumā) vai CML atgriešanās hroniskajā fāzē. Apstiprināta hematoloģisku atbildes reakcija tika sasniegta 71,5% pacientu (skatīt tabulu Nr. 3.). Ir būtiski, ka 27,7% pacientu tika sasniegta nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija, kas bija pilnīga 20,4% pacientu (apstiprināts 16% pacientu). Pacientiem, kas saņēma 600 mg devu, pašreiz aprēķinātā vidējā dzīvildze bez slimības progresijas pazīmēm un kopējā dzīvildze bija attiecīgi 22,9 un 42,5 mēneši.

Mieloīda blastu krīze

Pētījumā tika iekļauti 260 pacienti ar mieloīdu blastu krīzi. 95 pacienti (37%) slimības akcelerācijas fāzē vai blastu krīzes apstākļos iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju ("iepriekš ārstētie" pacienti), kamēr 165 pacienti (63%) to nesaņēma ("iepriekš neārstētie" pacienti). Pirmajiem 37 pacientiem terapiju sāka ar 400 mg devu. Lai būtu iespējams izmantot lielākas preparāta devas, pētījuma protokols vēlāk tika izmainīts un atlikušajiem 223 pacientiem preparāta sākotnējā deva bija 600 mg.

Pētījuma primārais preparāta efektivitātes kritērijs bija hematoloģiskas atbildes reakcijas pakāpe, ko aprakstīja kā vai nu pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju, leikozes simptomu trūkums vai slimības atgriešanos hroniskajā fāzē. Izmantoja tos pašus kritērijus, kā slimības akcelerācijas fāzes pētījuma laikā. Šajā pētījumā 31% pacientu tika sasniegta hematoloģiska atbildes reakcija (36% iepriekš ārstēto un 22% iepriekš neārstēto pacientu). Salīdzinot ar pacientiem, ko ārstēja ar 400 mg lielu preparāta devu (16%, $p=0,0220$), starp pacientiem, ko ārstēja ar 600 mg lielu preparāta devu (33%), atbildes reakcija iestājās biežāk. Pašlaik gaidāmo vidējo dzīvildzi iepriekš ārstētiem un iepriekš neārstētiem pacientiem vērtē kā attiecīgi 7,7 un 4,7 mēnešus ilgu.

Limfoīda blastu krīze

I fāzes pētījumā iekļauto pacientu skaits bija ierobežots ($n=10$). Hematoloģiskās atbildes reakcijas pakāpe bija 70%. Tās ilgums – 2 līdz 3 mēneši.

Tabula Nr. 3 Atbildes reakcija pieaugušajiem CML pētījumu laikā

	Pētījums 0110 37 mēnešu dati Hroniskā fāze, Neveiksmīga terapija ar IFN (n=532)	Pētījums 0109 40,5 mēnešu dati Akcelerācijas fāze (n=235)	Pētījums 0102 38 mēnešu dati Mieloīda blastu krīze (n=260)
	% pacientu (TI _{95%})		
Hematoloģiska atbildes reakcija ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija CHR)	95%	42%	8%
Nav leikozes simptomu (<i>No evidence of leukaemia</i> - NEL)	Nav piemērojams	12%	5%
Atgriešanās hroniskā fāzē (<i>Return to chronic phase</i> - RTC)	Nav piemērojams	17%	18%
Nozīmīga citoģenētiska atbildes reakcija ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Pilnīga (Apstiprināta ³) [95% TI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Daļēja	12%	7%	8%
¹Hematoloģiskās atbildes reakcijas kritēriji (visas atbildes reakcijas jāapstiprina pēc 4 nedēļas ilga vai ilgāka laika posma):			
CHR: pētījums 0110 [WBC <10 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits <450 x 10 ⁹ /l, mielocīti + metamielocīti asinīs <5%, asinīs nav blastu un promielocītu, bazofilu daudzums <20% un nav iesaistīti ekstramedulārie audi] un pētījumos 0102 un 0109 [ANC ≥1,5 x 10 ⁹ /l, trombocītu skaits ≥100 x 10 ⁹ /l, asinīs nav blastu, BM blastu daudzums <5% un nav ekstramedulāru patoloģiju]			
NEL: kritēriji atbilst CHR, bet ANC ≥1 x 10 ⁹ /l un trombocītu skaits ≥20 x 10 ⁹ /l (tikai pētījumos Nr. 0102 un 0109)			
RTC: <15% BM un PB, <30% blastu + promielocītu BM un PB, <20% bazofilu PB, nav ekstramedulāru patoloģiju (izņemot liesu un aknas – tikai pētījumos Nr. 0102 un 0109)			
BM = kaulu smadzenes, PB = perifērās asinis			
²Citoģenētiskās atbildes reakcijas kritēriji:			
nozīmīga atbildes reakcija apvieno pilnīgu un daļēju atbildes reakciju: pilnīga atbildes reakcija (0% Ph ⁺ metafāzes), daļēja (1–35%).			
³ Pilnīga citoģenētiska atbildes reakcija ir apstiprināta, izmantojot nākamo kaulu smadzeņu audu citoģenētisko vērtējumu, kas izdarīts vismaz mēnesi pēc sākotnējā kaulu smadzeņu audu izmeklējuma.			

Pediātriskā populācija

I fāzes pētījumā, kura laikā paaugstināja preparāta devas, pavisam tika iekļauti 26 pediātriskie pacienti (jaunāki par 18 gadiem) ar CML hroniskā fāzē (n = 11), kā arī ar blastu krīzi vai akūtu Ph⁺ leikozi (n = 15). Šī pacientu grupa iepriekš bija saņēmusi spēcīgu iepriekšēju terapiju – 46% pacientu agrāk bija veikta kaulu smadzeņu transplantācija (BMT), bet 73% pacientu – ķīmijterapija, izmantojot vairākus preparātus. Pacienti saņēma 260 (n = 5), 340 (n = 9), 440 (n = 7) un 570 mg/m² (n = 5) lielām preparāta devas dienā. No 9 pacientiem ar hronisku CML, par kuriem pieejamai citoģenēzes dati, attiecīgi 4 (44%) un 3 (33%) pacienti sasniedza pilnīgu vai daļēju citoģenētisku atbildes reakciju, kur MCyR pakāpe bija 77%.

Kopumā atklāta tipa, daudzcentru, monogrupas II fāzes pētījumā tika iesaistīti 51 pediātrijas pacients ar jaunatklātu un neārstētu CML hroniskā fāzē. Pacienti bez pārtraukuma saņēma Glivec 340 mg/m²/dienā devu, jo netika novērota toksicitātes parādības, kam būtu nepieciešama devas samazināšana. 8 nedēļu laikā pēc Glivec terapijas uzsākšanas pediātrijas pacientiem ar CML novēroja strauju atbildes reakciju veidošanos, sasniedzot 78% no pilnīgas hematoloģiskās atbildes reakcijas (CHR). Augstais CHR līmenis saistīts ar pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakcijas (CCyR) veidošanos 65% apmērā, kas ir salīdzināms ar rezultātiem pieaugušiem pacientiem. Bez tam, daļēju citoģenētiskās atbildes reakciju novēroja vēl 16% pacientu, kur MCyR pakāpe bija 81%. Vairākums pacientu, kuri sasniedza pilnīgu citoģenētiskās atbildes reakciju (CCyR), atbildes reakciju sasniedza vidēji 3 līdz 10 mēnešu laikā, pamatojoties un Kaplāna-Meijera aprēķinātajiem 5,6 mēnešiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Glivec visās pediātriskās populācijas apakšgrupās pacientiem ar Filadelfijas hromosomas (bcr-abl translokācija) pozitīvu hronisku mieloleikozi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Ph+ ALL klīniskie pētījumi

Tikko diagnosticēts Ph+ ALL

Kontrolētā (ADE10) imatiniba pētījumā, salīdzinot ar ķīmijterapijas indukciju, 55 nesen diagnosticētiem pacientiem no 55 gadu vecuma imatinibs, lietojot to kā vienīgo līdzekli, ticami biežāk nekā ķīmijterapija izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju (96,3% vs. 50%; p=0,0001). Kad glābjošā terapija ar imatinibu tika lietota pacientiem, kuriem ķīmijterapija bija neefektīva vai mazefektīva, 9 pacientiem (81,8%) no 11 tika sasniegta pilnīga hematoloģiska atbildes reakcija. Šī klīniskā iedarbība pēc 2 terapijas nedēļām bija saistīta ar lielāku bcr-abl transkriptu samazinājumu ar imatinibu ārstētajiem pacientiem nekā ķīmijterapijas grupā (p=0,02). Visi pacienti pēc indukcijas saņēma imatinibu un konsolidācijas ķīmijterapiju (skatīt tabulu Nr. 4.), un bcr-abl transkriptu līmenis abās grupās pēc 8 nedēļām bija pilnīgi vienāds. Kā jau bija paredzēts, ņemot vērā pētījuma dizainu, nenovēroja nekādu remisijas ilguma, dzīvildzes bez slimības vai kopējās dzīvildzes atšķirību, kaut gan pacientiem ar pilnīgu molekulāru atbildes reakciju un stabilu minimālu atlieku slimību bija labāks iznākums gan remisijas ilguma (p=0,01), gan dzīvildzes bez slimības ziņā (p=0,02).

211 nesen diagnosticētu Ph+ ALL pacientu grupā novērotie rezultāti četros nekontrolētos klīniskos pētījumos (AAU02, ADE04, AJP01 un AUS01) saskan ar rezultātiem, kas aprakstīti iepriekš. Imatiniba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapijas indukciju (skatīt tabulu Nr. 4.) izraisīja pilnīgu hematoloģisku atbildes reakciju 93% (147 no 158 novērtējamiem pacientiem) un nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 90% (19 no 21 novērtējama pacienta). Pilnīga molekulāra atbildes reakcija bija 48% (49 no 102 novērtējamiem pacientiem). Dzīvildze bez slimības simptomiem (DFS) un kopējā dzīvildze (OS) nemainīgi pārsniedza 1 gadu un divu iepriekšējo pētījumu (AJP01 un AUS01) rezultātus (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabula Nr. 4 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu

Pētījums ADE10	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3., 4., 5. dienā lietojot i.v.; MTX 12 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Remisijas indukcija	DEX 10 mg/m ² 6.-7., 13.-16. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 1 mg 7. un 14. dienā lietojot i.v.; IDA 8 mg/m ² 7., 8., 14. un 15. dienā lietojot i.v. (0,5 h); CP 500 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.(1 h); Ara-C 60 mg/m ² 22.-25., 29.-32. dienā lietojot i.v.
Konsolidācijas terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² 1. un 15. dienā lietojot i.v. (24 h); 6-MP 25 mg/m ² 1.-20. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 h); VM26 60 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot i.v. (1 h).
Pētījums AAU02	
Indukcijas terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicīns 30 mg/m ² 1.-3., 15.-16. dienā lietojot i.v.; VCR 2 mg kopējā devā 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot i.v.; CP 750 mg/m ² 1. un 8. dienā lietojot i.v.; Prednizons 60 mg/m ² 1.-7., 15.-21. dienā lietojot iekšķīgi; IDA 9 mg/m ² 1.-28. dienā lietojot iekšķīgi; MTX 15 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Ara-C 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli; Metilprednizolons 40 mg 1., 8., 15. un 22. dienā lietojot intratekāli.
Konsolidācija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h 1.-4. dienā lietojot i.v.(3 h); Mitoksantrons 10 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli; Metilprednizolons 40 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Pētījums ADE04	
Pirmsfāze	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; CP 200 mg/m ² 3.-5. dienā lietojot i.v.; MTX 15 mg 1. dienā lietojot intratekāli.
Indukcijas terapija I	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; VCR 2 mg 6., 13. un 20. dienā lietojot i.v.; Daunorubicīns 45 mg/m ² 6.-7., 13.-14. dienā lietojot i.v.
Indukcijas terapija II	CP 1 g/m ² 26. un 46. dienā lietojot i.v. (1 h); Ara-C 75 mg/m ² 28.-31., 35.-38., 42.-45. dienā lietojot i.v. (1 h); 6-MP 60 mg/m ² 26.-46. dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	DEX 10 mg/m ² 1.-5. dienā lietojot iekšķīgi; vindsēns 3 mg/m ² 1. dienā lietojot i.v.; MTX 1,5 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h); etoposīds 250 mg/m ² 4.-5. dienā lietojot i.v. (1 h); Ara-C 2 x 2 g/m ² 5. dienā lietojot i.v. (3 h, q 12 h).
Pētījums AJP01	
Indukcijas terapija	CP 1,2 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (3 h); Daunorubicīns 60 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (1 h); Vinkristīns 1,3 mg/m ² 1., 8., 15. un 21. dienā lietojot i.v.; Prednizolons 60 mg/m ² /dienā lietojot iekšķīgi.
Konsolidācijas terapija	Alternatīvs ķīmijterapijas kurss: ķīmijterapijas kurss ar augstām devām MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h) un Ara-C 2 g/m ² 2-3. dienā lietojot i.v. (q 12 h), atkārtojot 4 reizes
Uzturošā terapija	VCR 1,3 g/m ² 1. dienā lietojot i.v.; Prednizolons 60 mg/m ² 1-5. dienā lietojot iekšķīgi.

Pētījums AUS01	
Indukcijas-konsolidācijas terapija	Hiper-CVAD režīms: CP 300 mg/m ² 1.-3. dienā lietojot i.v. (3 h, q 12 h); Vinkristīns 2 mg 4. un 11. dienā lietojot i.v.; Doksorubicīns 50 mg/m ² 4. dienā lietojot i.v. (24 h); DEX 40 mg/dienā 1.-4. un 11.-14. dienā, nomainot ar MTX 1 g/m ² 1. dienā lietojot i.v. (24 h); Ara-C 1 g/m ² 2.-3. dienā lietojot i.v. (2 h, q 12 h) (kopumā 8 kursi)
Uzturošā terapija	VCR 2 mg katru mēnesi lietojot i.v. 13 mēnešus; Prednizolons 200 mg 5 dienas mēnesī lietojot iekšķīgi 13 mēnešus.
Visi ārstēšanas režīmi ietver steroidu lietošanu CNS profilaksei.	
Ara-C: citozīna arabinozīds; CP: ciklofosfamīds; DEX: deksametazons; MTX: metotreksāts; 6-MP: 6-merkaptopurīns; VM26: teniposīds; VCR: vinkristīns; IDA: idarubicīns; i.v.: intravenozi	

Pediātriskā populācija

I2301, atvērta tipa, daudzcentru, sekvenciālu kohortu, nerandomizētā III fāzes pētījumā kopumā tika iekļauti 93 bērni, pusaudži un gados jauni pieaugušie (vecumā no 1 līdz 22 gadiem) ar Ph+ ALL, kuri tika ārstēti ar Glivec (340 mg/m²/dienā) kombinācijā ar intensīvu ķīmijterapiju pēc indukcijas terapijas. Glivec tika periodiski lietots 1.-5. kohortās, no kohortas uz kohortu palielinot terapijas ilgumu un paātrinot terapijas uzsākšanas brīdi; 1. kohortā izmantoja viszemākās intensitātes terapiju un 5. kohortā izmantoja visaugstākās (lielākais terapijas ilgums pēc dienu skaita, pirmo ķīmijterapijas kursu laikā nepārtraukti lietojot Glivec dienas devu) intensitātes terapiju ar Glivec. Ilgstoša Glivec lietošana terapijas kursa sākumā kombinācijā ar ķīmijterapiju 5. kohortas pacientiem (n=50), salīdzinot ar kontroles grupu (n=120), kuri saņēma standarta ķīmijterapiju bez Glivec, uzlaboja 4 gadu dzīvildzi bez slimības gadījumiem (*event-free survival* - EFS) (attiecīgi 69,6% vs. 31,6%). Aprēķinātā 4 gadu kopējā dzīvildze 5. kohortas pacientiem bija 83,6%, salīdzinot ar 44,8% kontroles grupā. 20 no 50 (40%) 5. kohortas pacientu saņēma hemopoēzes cilmes šūnu transplantātu.

Tabula Nr. 5 Ķīmijterapijas režīmi, kas lietoti kombinācijā ar imatinibu pētījumā I2301

Konsolidācijas terapija 1 (3 nedēļas)	VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā Ifosfamīds (1,8 g/m ² /dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā MESNA (360 mg/m ² /deva q3h, x 8 devas/dienā, lietojot IV): 1.-5. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 6.-15. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Metotreksāts (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: VIENĪGI 1. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 8., 15. dienā
Konsolidācijas terapija 2 (3 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā ARA-C (3 g/m ² /deva q 12 h x 4, lietojot IV): 2. un 3. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 4. -13. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja
Atkārtotas indukcijas terapija 1 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, IV): 1., 8., un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /dienā q12h x 4 devas, IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā

Intensifikācijas terapija 1 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Atkārtotas indukcijas terapija 2 (3 nedēļas)	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 8. un 15. dienā DAUN (45 mg/m ² /dienā <i>bolus</i> , IV): 1. un 2. dienā CPM (250 mg/m ² /deva q12h x 4 devas, lietojot IV): 3. un 4. dienā PEG-ASP (2 500 SV/m ² , lietojot IM): 4. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 5.-14. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. un 15. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-7. dienā un 15.-21. dienā
Intensifikācijas terapija 2 (9 nedēļas)	Metotreksāts (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. un 15. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² , lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2., 3., 16., un 17. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1. dienā un 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā CPM (300 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā MESNA (150 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 22.-26. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 27.-36. dienā vai līdz ANC >1 500 pēc zemākā rādītāja ARA-C (3 g/m ² , q12h, lietojot IV): 43., 44. dienā L-ASP (6 000 SV/m ² , lietojot IM): 44. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 1-4	MTX (5 g/m ² 24 stundu laikā, lietojot IV): 1. dienā Leikovorīns (75 mg/m ² 36. stundā, lietojot IV; 15 mg/m ² lietojot IV vai PO q6h x 6 devas) iii: 2. un 3. dienā Trīskārša terapija (pielāgojot pēc vecuma), lietojot IT: 1., 29. dienā VCR (1.5 mg/m ² , lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, PO): 8.-28. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22. dienā VP-16 (100 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā CPM (300 mg/m ² , lietojot IV): 29.-33. dienā MESNA IV 29.-33. dienā G-CSF (5 µg/kg, lietojot SC): 34.-43. dienā
Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikls 5	Kraniālā apstarošana (vienīgi 5. kohortā) 12 Gy 8 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS1 un CNS2 18 Gy 10 daļās visiem pacientiem, kuriem diagnozē ir CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 11.-56. dienā (sākot ar 5. cikla 1. dienu pārtraukt 6-MP lietošanu 6.-10. dienā veicot kraniālo apstarošanu. Sākt 6-MP lietošanu 1. dienā pēc kraniālās apstarošanas beigām.) Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā

Uzturošā terapija (8-nedēļu cikli) Cikli 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dienā, lietojot IV): 1., 29. dienā DEX (6 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-5.; 29.-33. dienā 6-MP (75 mg/m ² /dienā, lietojot PO): 1.-56. dienā Metotreksāts (20 mg/m ² /nedēļā, lietojot PO): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. dienā
---	--

G-CSF = granulocītu koloniju stimulējošais faktors, VP-16 = etoposīds, MTX = metotreksāts, IV = intravenozi, SC = subkutāni, IT = intratekāli, PO = perorāli, IM = intramuskulāri, ARA-C = citozīna arabinozīds, CPM = ciklofosfamīds, VCR = vinkristīns, DEX = deksametazons, DAUN = daunorubicīns, 6-MP = 6-merkaptopurīns, *E.Coli* L-ASP = L-asparagināze, PEG-ASP = PEG asparagināze, MESNA= 2-merkaptotēnsulfonāta nātrija sāls, iii= vai kamēr MTX līmenis ir <0,1 μM, q6h = ik pēc 6 stundām, Gy= grejs

Pētījums AIT07 bija daudzcentru, atvērta tipa, randomizēts II/III fāzes pētījums, kurā tika iekļauti 128 pacienti (vecumā no 1 līdz 18 gadiem), un kuri tika ārstēti ar imatinibu kombinācijā ar ķīmijterapiju. Drošuma dati no šī klīniskā pētījuma atbilst imatiniba drošuma profilam Ph+ ALL pacientiem.

Recidivējošs/refraktārs Ph+ ALL

Kad imatinibs tika lietots kā vienīgais līdzeklis pacientiem ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL, 53 no 411 pacientiem, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, hematoloģisku atbildes reakciju konstatēja 30% (9% pilnīgu), nozīmīgu citoģenētisku atbildes reakciju 23%. (Jāpiezīmē, ka no 411 pacientiem 353 tika ārstēti paplašinātas pieejas programmas ietvaros bez apkopotiem primārās atbildes reakcijas datiem.) Vidējais laiks līdz progresēšanai kopējā 411 pacientu grupā ar recidivējošu/refraktāru Ph+ ALL svārstījās no 2,6 līdz 3,1 mēnešiem, un vidējā kopējā dzīvildze 401 novērtējamiem pacientiem svārstījās no 4,9 līdz 9 mēnešiem. Atkārtotā analizē iekļaujot pacientu grupu no 55 gadu vecuma iegūtie rezultāti bija līdzīgi.

MDS/MPD klīniskie pētījumi

Pieredze Glivec lietošanai šajā indikācijā ir ļoti ierobežota un ir balstīta uz noteikto hematoloģisko un citoģenētisko atbildes reakciju rādītājiem. Nav klīnisko pētījumu, kas apstiprinātu klīnisku ieguvumu dzīvildzes pagarināšanā. Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā Glivec tika pārbaudīts dažādu pacientu grupās, kuri cieta no dzīvību apdraudošām slimībām, saistītām ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā piedalījās 7 pacienti ar MDS/MPD, kuri tika ārstēti ar Glivec devu 400 mg dienā. Trīs pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisko atbildes reakciju (CHR) un viens pacients sasniedza daļēju hematoloģisko atbildes reakciju (PHR). Tajā pat laikā veicot oriģinālo datu analīzi, trim no četriem pacientiem, kuriem konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, novēroja hematoloģisko atbildes reakciju (2 CHR un 1 PHR). Šo pacientu vecums svārstījās no 20 līdz 72 gadiem.

Pacientiem, kuriem ir mieloproliferatīvi jaunveidojumi ar PDGFR- β pārkārtošanos un kurus ārstēja ar Glivec, izveidoja novērojumu datu reģistru (pētījums L2401), lai apkopotu ilgtermiņa drošuma un efektivitātes datus. 23 pacienti, kuri iekļauti šajā reģistrā, saņēma mediāno Glivec dienas devu 264 mg (diapazons: 100 līdz 400 mg) ar mediāno ilgumu 7,2 gadi (diapazons: 0,1 līdz 12,7 gadi). Šī reģistra novērojošā rakstura dēļ hematoloģiskie, citoģenētiskie un molekulārie izvērtējuma dati no 23 iekļautajiem pacientiem bija pieejami attiecīgi 22, 9 un 17. Konservatīvi pieņemot, ka pacienti, kuriem trūka datu, bija bez atbildes reakcijas, CHR novēroja attiecīgi 20/23 (87%) pacientiem, CcyR - 9/23 (39,1%) pacientiem un MR 11/23 (47,8%) pacientiem. Kad atbildes reakciju biežumu aprēķināja pacientiem, kuriem ir vismaz viens derīgs izvērtējums, CHR, CcyR un MR atbildes reakcijas biežums bija attiecīgi 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) un 11/17 (64,7%).

Vēl par 24 pacientiem ar MDS/MPD tika ziņots 13 publicētos gadījumu ziņojumos. 21 patients saņēma Glivec 400 mg dienas devā, bet trīs pacienti saņēma mazākas devas. Vienpadsmit pacientiem tika konstatēta PDGFR gēnu pārkārtošanās, no kuriem 9 pacienti sasniedza CHR un 1 patients sasniedza PHR. Šo pacientu vecums svārstījās no 2 līdz 79 gadiem. Nesenā publikācija sniedza papildus informāciju par 6 no šiem 11 pacientiem, ka visiem viņiem novēroja citoģenētisku remisiju (32-38 mēnešu periodā). Vēl šajā publikācijā sniegta informācija par ilgtermiņa datiem 12 MDS/MPD slimniekiem ar PDGFR gēnu pārkārtošanos (5 pacienti no pētījuma B2225). Šie pacienti saņēma Glivec vidēji 47 mēnešus (laika posmā no 24 dienām līdz 60 mēnešiem). 6 no šiem pacientiem lietošanas ilgums tagad jau pārsniedz 4 gadus. Vienpadsmit pacientiem novēroja strauju CHR; desmit pacientiem novēroja pilnīgu citoģenētisko anomāliju izzušanu un saplūšanas transkripta samazinājumu vai izzušanu pēc RT-PCR mērījumu rezultātiem. Hematoloģiskās atbildes reakcijas turpinājās vidēji 49 mēnešus (19-60 intervālā) un citoģenētiskās atbildes reakcijas – attiecīgi 47 mēnešus (16-59 intervālā). Kopējā dzīvildze pēc diagnozes uzstādīšanas ir 65 mēneši (25-234 intervālā). Glivec lietošana pacientiem bez ģenētiskas translokācijas kopumā nesniedza nekādu uzlabojumu.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar MDS/MPD nav veikti. 4 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar MDS/MPD, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 3 mēnešiem līdz 4 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 92,5 līdz 340 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza hematoloģisku, citoģenētisku un/vai klīnisku atbildes reakciju.

HES/CEL klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225) Glivec novērtēšanai dažādām pacientu grupām, kurās iekļauti pacienti, kas slimo ar dzīvībai bīstamām slimībām, kas saistītas ar Abl, Kit vai PDGFR proteīnu tirozīnkināzēm. Šajā pētījumā 14 pacienti ar HES/CEL tika ārstēti ar 100-1 000 mg Glivec dienā. Vēl par 162 pacientiem ar HES/CEL ziņots 35 publicētos gadījuma ziņojumos un ziņojumu sērijās. Šie pacienti saņēma Glivec pa 75-800 mg dienā. Citoģenētiskas patoloģijas novērtēja 117 pacientiem no kopējās 176 pacientu grupas. 61 no šiem 117 pacientiem konstatēja FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi. Bez tam 3 citās publikācijās tika minēti četri HES pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α . Visi 65 pacienti ar pozitīvu FIP1L1-PDGFR α saplūšanas kināzi CHR, kas saglabājās vairākus mēnešus (laika posmā to 1+ līdz 44+ mēnešiem vadoties pēc ziņojumu saņemšanas brīža). Kā minēts nesēn veiktajās publikācijās 21 no šiem 65 pacientiem sasniedza arī pilnīgu molekulāro remisiju ar vidējo ilgumu 28 mēneši (13-67 mēnešu laika posmā). Šo pacientu vecums svārstījās no 25 līdz 72 gadiem. Turklāt gadījumu aprakstos pētnieki ziņoja par simptomu un citu orgānu patoloģiju uzlabošanu. Uzlabošanās tika novērota sirds, nervu, ādas/zemādas audu, elpošanas/krūšu kurvja/videnes, muskuļu un skeleta/saistaudu/asinsvadu un gastrointestinālo orgānu sistēmās.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar HES/CEL nav veikti. 3 publikācijās ziņots par trim (3) pacientiem ar HES un CEL, kas saistīta ar PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no 2 līdz 16 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 300 mg/m² dienā vai robežās no 200 līdz 400 mg dienā. Visi pacienti sasniedza pilnīgu hematoloģisku, pilnīgu citoģenētisku un/vai pilnīgu molekulāru atbildes reakciju.

Nerezecējama un/vai metastazējoša GIST klīniskie pētījumi

Ar pacientiem ar nerezecējamu vai metastazējušu ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju GIST) ir veikts viens starptautisks II fāzes atklāts randomizēts, nekontrolēts pētījums. Šajā pētījumā tika iekļauti 147 pacienti, kas randomizēti līdz pat 36 mēnešus ilgi saņēma 400 vai 600 mg preparāta (perorāli, reizi dienā). Šo pacientu vecums bija robežās no 18 līdz 83 gadiem un patoloģija tika diagnosticēta kā Kit pozitīva GIST, kas nav rezecējama un/vai ir metastazējusi. Imunohistoķīmiskās analīzes tika veiktas pēc parastās metodes, izmantojot Kit antivielas (A-4502, trušu poliklonālais antiserums, 1:100, DAKO korporācija, Carpinteria, Kalifornija), atbilstoši analīzēm ar avidīna – biotīna – peroksidāzes kompleksa metodi, pēc antigēna atgūšanas.

Primāros efektivitātes pierādījumus pamato objektīvā atbildes reakcijas pakāpe. Bija nepieciešams, lai vismaz vienā patoloģijas vietā audzējs būtu izmērāms. Atbildes reakciju vērtē pēc Dienvidrietumu Onkoloģijas (pētniecības) Grupas (*Southwestern Oncology Group - SWOG*) kritērijiem. Iegūtie rezultāti ir apkopoti tabulā Nr. 6.

Tabulā Nr. 6 Labākā audzēja atbildes reakcija GIST pētījumā Nr. STIB2222

Labākā atbildes reakcija	Visi devu lielumi (n = 147)
	n (%)
Pilnīga atbildes reakcija	1 (0,7)
Daļēja atbildes reakcija	98 (66,7)
Slimības (stāvokļa) stabilizācija	23 (15,6)
Slimības (stāvokļa) progresija	18 (12,2)
Nav vērtējams	5 (3,4)
Nav zināms	2 (1,4)

Abās devu grupās reakcijas pakāpes atšķirības nav novērotas. Nozīmīgs skaits pacientu, kam bija stabila slimība starpanalīzes laikā, sasniedza daļēju atbildreakciju, veicot ilgāku ārstēšanu (vidējais novērošanas ilgums 31 mēnesis). Vidējais laiks līdz atbildes reakcijai bija 13 nedēļas (95% TI 12–23). Vidējais laiks līdz terapijas neefektivitātei pacientiem ar atbildes reakciju bija 122 nedēļas (95% TI 106–147), bet kopējā pētījuma populācijā tas bija 84 nedēļas (95% TI 71–109). Vidējā kopējā dzīvildze netika sasniegta. Kaplāna-Meijera aprēķinātā dzīvildze pēc 36 mēnešus ilgas novērošanas ir 68%.

Divos klīniskajos pētījumos (B2222 pētījumā un S0033 starpgrupu pētījumā) Glivec dienas deva tika palielināta līdz 800 mg pacientiem, kam bija vērojama progresēšana, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas. Dienas deva līdz 800 mg tika palielināta kopumā 103 pacientiem; 6 pacienti sasniedza daļēju atbildes reakciju un 21 – slimības stabilizāciju pēc devas palielināšanas ar kopējo klīnisko ieguvumu 26%. Pieejamie drošuma dati liecina, ka devas palielināšana līdz 800 mg dienā pacientiem, kam slimība progresē, lietojot mazākas (400 mg vai 600 mg) dienas devas, neietekmē Glivec drošuma īpašības.

Adjuvanta GIST klīniskie pētījumi

Glivec adjuvanta lietošana pētīta daudzcentru, dubultmaskētā, ilgstošā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (Z9001), kurā piedalījās 773 pacienti. Šo pacientu vecums svārstījās no 18 līdz 91 gadiem. Pētījumā iekļāva pacientus ar primāra GIST histoloģisko diagnozi ar Kit proteīna ekspresiju atbilstoši imunoķīmijas datiem un audzēja maksimālo lielumu ≥ 3 cm, un pilnīgu primārā GIST rezekciju 14-70 dienu laikā pirms reģistrācijas pētījumam. Pēc primārā GIST rezekcijas, pacienti tika randomizēti vienā no divām pētījuma grupām: Glivec 400 mg/dienā grupā vai atbilstošā placebo grupā ar dalības ilgumu viens gads.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival -RFS*), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves brīdim.

Glivec ievērojami pagarināja RFS, kā rezultātā 75% pacientu Glivec grupā dzīvildze bez recidīva bija 38 mēneši, salīdzinot ar 20 mēnešiem placebo grupā (95% TI, attiecīgi [30 - nav nosakāms] un [14 - nav nosakāms]); (riska attiecība = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Kopumā viena gada laikā Glivec grupā novēroja labākus RFS rezultātus (97,7%), salīdzinot ar placebo grupu (82,3%) ($p < 0,0001$). Tādēļ recidīvu gadījumu risks tika samazināts aptuveni par 89% salīdzinot ar placebo grupu (riskā attiecība = 0,113 [0,049-0,264]).

Recidīva risku pacientiem pēc primārā GIST audzēja rezekcijas attiecīgi izvērtēja pamatojoties uz sekojošiem prognostiskiem faktoriem: audzēja izmēriem, mitotisko indeksu, audzēja lokalizāciju. Mitotiskā indeksa dati bija pieejami par 556 no 713 ITT (*intention-to-treat* – ar nolūku ārstēt) grupas pacientiem. Apakšgrupu analīzi, kas veiktas saskaņā ar Amerikas Savienoto Valstu Nacionālo veselības institūtu (*United States National Institutes of Health* - NIH) un Bruņoto spēku patoloģiskās izpētes institūtu (*Armed Forces Institute of Pathology* - AFIP) riska klasifikācijas kritērijiem, rezultāti apkopoti tabulā Nr. 7. Zema un ļoti zema riska grupās ieguvums netika konstatēts. Netika konstatēta kopējās dzīvildzes uzlabošanās.

Tabula Nr. 7 Kopsavilkums par pētījuma Z9001 RFS analīžu rezultātiem pēc NIH un AFIP riska klasifikācijas kritērijiem

Riska kritērijs	Riska līmenis	Pacientu īpatsvars %	Gadījumu skaits / Pacientu skaits	Kopējā riska attiecība (95% TI)*	RFS indeksi (%)	
					12. mēnesis	
			Glivec vs placebo		Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Zems	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Vidējs	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Augsts	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Ļoti zems	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Zems	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Vidējs	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Augsts	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Pilns novērošanas periods; N.E. – Nav nosakāms

Otrajā daudzcentru, atklātā III fāzes pētījumā (SSG XVIII/AIO) salīdzināja 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec 400 mg/dienā ar 36 mēnešu ārstēšanu pacientiem pēc ķirurģiskas GIST rezekcijas un vienu no šādiem faktoriem: audzēja diametrs >5 cm un mitozu skaits >5/50 maksimālā palielinājuma redzes laukos (HPF); vai audzēja diametrs >10 cm un un jebkurš mitozu skaits, vai jebkura izmēra audzējs un mitozu skaits >10/50 HPF, vai audzēju iekļūšana peritoneālā dobumā. Kopumā pētījumā tika iesaistīti un randomizēti 397 pacienti (199 pacienti 12 mēnešu ārstēšanas grupā un 198 pacienti 36 mēnešu ārstēšanas grupā), kuru vidējais vecums bija 61 gads (robežās no 22 līdz 84 gadiem). Vidējais novērošanas ilgums bija 54 mēneši (no randomizācijas datuma līdz datu sadalījuma [*cut-off*] brīdim), un kopumā 83 mēneši - no pirmā pacienta randomizācijas līdz datu sadalījuma (*cut-off*) brīdim.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez recidīva (*recurrence-free survival* -RFS), kas definēts kā laika posms no pacienta randomizācijas brīža pētījumā līdz recidīva diagnosticēšanas vai nāves (neatkarīgi no iemesla) brīdim.

Trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar Glivec ievērojami pagarināja dzīvildzi bez recidīva (RFS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec (kopējā riska attiecība (RA) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabula Nr. 8, 1. attēls).

Turklāt trīsdesmit sešu (36) mēnešu ārstēšana ar Glivec ievērojami pagarināja kopējo dzīvildzi (OS), salīdzinot ar 12 mēnešu ārstēšanu ar Glivec (RA = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (tabula Nr. 8, 2. attēls).

Ilgāka (>36 mēnešu) ārstēšana var aizkavēt turpmāku recidīvu rašanos; tomēr šīs atrades ietekme uz kopējo dzīvildzi joprojām nav zināma.

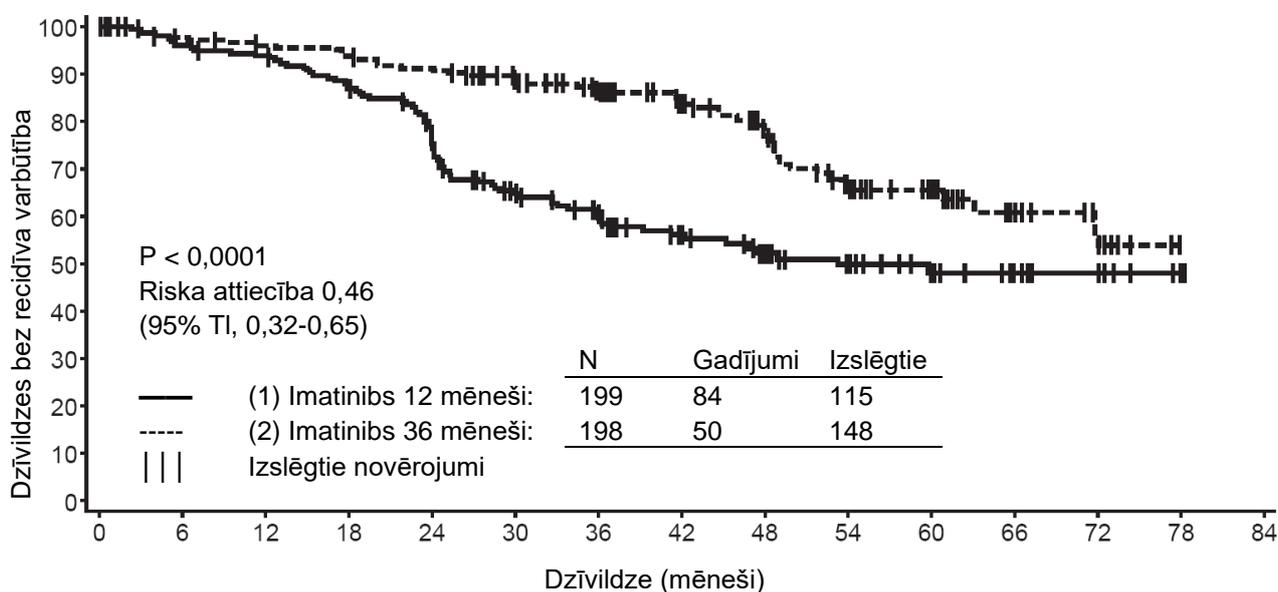
Kopējais nāves gadījumu skaits 12 mēnešu un 36 mēnešu ārstēšanas grupās bija attiecīgi 25 un 12.

ITT analīzē, t.i., iekļaujot visu pētījuma populāciju, 36 mēnešu ārstēšana ar imatinibu bija pārāka par 12 mēnešu ārstēšanu ar imatinibu. Plānotajā apakšgrupu analīzē pēc mutāciju tipa, 36 mēnešu ārstēšanas grupā pacientiem ar *exon 11* mutāciju riska attiecība bija 0,35 [95% TI: 0,22, 0,56]. Nelielā novēroto gadījumu skaita dēļ apakšgrupās nevar izdarīt secinājumus par citām retāk sastopamām mutācijām.

Tabula Nr. 8 12 mēnešu un 36 mēnešu ilga ārstēšana ar Glivec (pētījums SSGXVIII/AIO)

	12 mēnešu ārstēšanas grupa	36 mēnešu ārstēšanas grupa
RFS	%(TI)	%(TI)
12 mēneši	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mēneši	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mēneši	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mēneši	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mēneši	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Dzīvildze		
36 mēneši	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mēneši	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mēneši	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

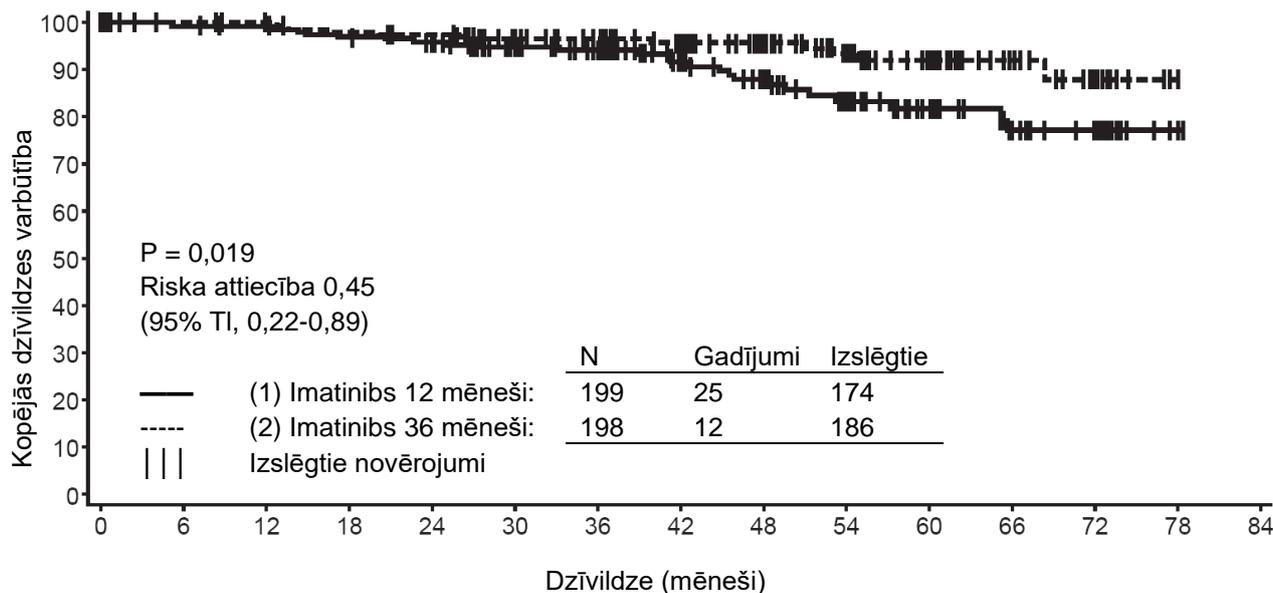
1. attēls. Kaplan-Meier novērtējums mērķa kritērijam - dzīvildzei bez recidīva (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

(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. attēls Kaplan-Meier kopējās dzīvildzes novērtējums (ITT grupa)



Riska grupa: gadījumi

(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	

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar c-Kit pozitīvu GIST nav veikti. 7 publikācijās ziņots par septiņpadsmit (17) pacientiem ar GIST (ar vai bez Kit un PDGFR mutācijām). Šo pacientu vecums bija robežās no 8 līdz 18 gadiem, un adjuvantās terapijas un metastātiskas slimības terapijā izmantoto imatiniba devu robežas bija no 300 līdz 800 mg dienā. Lielākajai daļai pediatriko pacientu, kuriem ārstēja GIST, trūka c-kit vai PDGFR mutāciju apstiprinošu datu, kas savukārt varēja izraisīt atšķirības klīniskajos rezultātos.

DFSP klīniskie pētījumi

Tika veikts viens atklāts, daudzcentru, II fāzes klīniskais pētījums (pētījums B2225), kurā piedalījās 12 pacienti ar DFSP un kuri tika ārstēti ar Glivec devu 800 mg dienā. DFSP pacientu vecums svārstījās no 23 līdz 75 gadiem; DFSP bija metastazējošs, lokāli recidivējošs pēc sākotnējās rezektīvās ķirurģiskās ārstēšanas un iekļaušanas brīdī pētījumā netika uzskatīts par piemērotu turpmākai rezektīvai ķirurģiskai ārstēšanai. Primārie efektivitātes pierādījumi pacientiem pamatojās uz objektīviem atbildes reakcijas raksturlielumiem. No klīniskajā pētījumā iekļautajiem 12 pacientiem, 9 pacienti sasniedza atbildes reakciju, 1 pacients pilnīgu atbildes reakciju un 8 pacienti daļēju atbildes reakciju. Trīs pacientiem no tiem, kuri sasniedza daļēju atbildes reakciju, sekojoši tika veikta ķirurģiska slimības izārstēšana. Vidējais ārstēšanas laiks pētījumā B2225 bija 6,2 mēneši, maksimālais ilgums bija 24,3 mēneši. Vēl par 6 DFSP pacientiem, vecumā no 18 mēnešiem līdz 49 gadiem, kas ārstēti ar Glivec, ziņots 5 publicētos gadījumu aprakstos. Pieaugušie pacienti, par kuriem ziņots publicētajā literatūrā, tika ārstēti ar vai nu 400 mg (4 gadījumi) vai 800 mg (1 gadījums) Glivec devu dienā. Pieci (5) pacienti sasniedza atbildes reakciju, 3 pacienti pilnīgu atbildes reakciju un 2 pacienti daļēju atbildes reakciju. Vidējais ārstēšanas laiks publicētajā literatūrā svārstās no 4 nedēļām līdz pat vairāk nekā 20 mēnešiem. Gandrīz visiem Glivec lietotājiem, kuriem novēroja atbildes reakciju, tika novērota translokācija t(17:22)[(q22:q13)] vai tā gēna produkts.

Kontrolēti klīniskie pētījumi pediatrijas pacientiem ar DFSP nav veikti. 3 publikācijās ziņots par pieciem (5) pacientiem ar DFSP un PDGFR gēnu pārkārtošanos. Šo pacientu vecums bija robežās no jaundzimušā līdz 14 gadiem, un izmantotā imatiniba deva bija 50 mg dienā vai robežās no 400 līdz 520 mg/m² dienā. Visi pacienti sasniedza daļēju un/vai pilnīgu atbildes reakciju.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Glivec farmakokinētika

Glivec farmakokinētika ir vērtēta devu robežās no 25 mg līdz 100 mg. Preparāta farmakokinētiskais profils plazmā ir analizēts pirmajā dienā un vai nu 7, vai 28 dienā, kad preparāta koncentrācija plazmā ir sasniegusi stabilu lielumu.

Uzsūkšanās

Vidējā absolūtā imatinība biopieejamība ir 98%. Imatinība plazmas AUC izmaiņu koeficients starp dažādiem pacientiem ir robežās no 40–60% pēc devas perorālas ievadīšanas. To lietojot kopā ar maltīti, kas satur daudz tauku, imatinība absorbcijas ātrums samazinājās nedaudz (C_{max} samazinājās par 11% un t_{max} pagarinājās par 1,5 st.), ar nelielu AUC samazināšanos (7,4%), salīdzinot ar preparāta lietošanu tukšā dūšā. Iepriekšējas gastrointestinālas operācijas ietekme uz preparāta absorbciju nav pētīta.

Izklīde

Pamatojoties uz eksperimentiem *in vitro*, klīniski nozīmīgas imatinība koncentrācijas, kas saistās ar plazmas proteīniem, galvenokārt ar albumīniem un alfa-skābajiem glikoproteīniem, bija aptuveni 95%, nelielā mērā novērota saistība ar lipoproteīniem.

Biotransformācija

Galvenais cilvēka organismā cirkulējošais vielmaiņas produkts ir N-demetilēts piperazīna atvasinājums, kura aktivitāte *in vitro* ir līdzīga cilmjvielas aktivitātei. Šī vielmaiņas produkta AUC plazmā ir tikai 16% no imatinība AUC lieluma. N-demetilētā metabolīta saistīšanās ar plazmas olbaltumiem ir līdzīga kā pamatsavienojumam.

Imatinība un tā N-demetilētais vielmaiņas produkts kopā nodrošina aptuveni 65% cirkulējošo radioaktīvo savienojumu ($AUC_{(0-48st)}$). Atlikušo cirkulējošo radioaktīvo savienojumu daudzumu nodrošina daudzi mazākā daudzumā konstatējami metabolīti.

In vitro pētījumu rezultāti pierāda, ka CYP3A4 ir galvenais P450 ferments, kas cilvēka organismā katalizē imatinība biotransformāciju. No daudzām zālēm (acetaminofēns, aciklovīrs, allopurinols, amfotericīns, citarabīns, eritromicīns, flukonazols, hidroksiuurīnviela, norflokscīns, penicilīns V), kas varētu tikt lietotas vienlaicīgi (ar imatinību), tikai eritromicīns (IC_{50} 50 μ M) un flukonazols (IC_{50} 118 μ M) uzrāda spēju inhibēt imatinība vielmaiņas procesus tā, ka tam ir klīniska nozīme.

Ir pierādīts, ka *in vitro* imatinibs ir konkurējošs CYP2C9, CYP2D6 un CYP3A4/5 substrātu – marķieru inhibitors. Cilvēka aknu mikrosomās attiecīgās K_i vērtības ir attiecīgi 27, 7,5 un 7,9 μ mol/l. Maksimālā imatinība koncentrācija pacientu plazmā ir 2 μ mol/l līdz 4 μ mol/l, tātad ir iespējama vienlaicīgi lietot zāļu vielmaiņas procesu, kuru mediatori ir CYP2D6 un CYP3A4/5, inhibīcija. Imatinibs nekavē 5-fluoruracila biotransformāciju, bet, konkurējošas CYP2C8 inhibīcijas rezultātā (K_i = 34,7 μ M), inhibē paklitaksela vielmaiņas procesus. Šī K_i vērtība ir daudz augstāka kā gaidāmā imatinība koncentrācija pacientu plazmā, tātad, vienlaicīgi lietojot 5-fluoruracilu vai paklitakselu, mijiedarbība nav gaidāma.

Eliminācija

Ievērojot atgūto vielu daudzumu pēc perorālas ar ^{14}C iezīmēta imatinība devas, aptuveni 81% devas 7 dienu laikā ir atgūts no fēcēm (68% devas) un urīna (13% devas). Neizmainīts imatinibs tiek izdalīts daudzumā, kas atbilst 25% devas (5% urīnā, 20% – fēcēs). Devas atlikums izdalās metabolītu veidā.

Farmakokinētika plazmā

Veseliem brīvprātīgajiem pēc iekšķīgi lietotas devas, $t_{1/2}$ ir aptuveni 18 stundas. Tas liecina, ka, preparātu ir iespējams lietot reizi dienā. Lietojot perorāli un palielinot devu robežās no 25 mg līdz 1 000 mg, vidējā AUC pieaugums ir lineārs un proporcionāls devas lielumam. Devas atkārtojot, imatiniba (farmako)kinētika nemainās. Ja preparātu lieto reizi dienā, līdzsvara koncentrācijas apstākļos preparāts kumulē 1,5 līdz 2,5 reizes.

Farmakokinētika GIST slimniekiem

GIST slimniekiem preparāta iedarbība līdzsvara koncentrācijas apstākļos, lietojot vienādu preparāta devu (400 mg dienā), ir 1,5 reizes spēcīgāka kā tā, ko novēro CML slimniekiem. Ievērojot iepriekšēju pacientu grupu farmakokinētikas analīzi GIST slimniekiem, ir trīs mainīgu faktoru lielumi (albumīnu, WBC un bilirubīna koncentrācija), kam ir konstatēta statistiski nozīmīga saistība ar imatiniba farmakokinētiku. Samazināts albumīnu vai palielināts WBC daudzums samazina (imatiniba) (CL/f). Tomēr šīs sakarības nav pietiekami izteiktas, lai būtu iespējams sniegt ieteikumus, kā būtu jākorrigē preparāta devas lielums. Šajā pacientu grupā metastāzes aknās potenciāli var izraisīt aknu mazspēju, kā rezultātā tiek vājināti vielas vielmaiņas procesi.

Farmakokinētika atšķirīgās pacientu grupās

Ievērojot datus, kas iegūti, analizējot preparāta farmakokinētiku atšķirīgās AML slimnieku grupās, ir ievērojama neliela pacienta vecuma ietekme uz vielas izkļiedes tilpumu (pacienti, kuru vecums pārsniedz 65 gadus, tas pieaug par 12%). Nešķiet, ka šādām izmaiņām būtu klīniska nozīme. Pacienta ķermeņa masas ietekme uz imatiniba klīrensu var izpausties tādējādi, ka pacientam, kura ķermeņa masa ir 50 kg, vidējais gaidāmais vielas klīrenss ir 8,5 l/st, kamēr pacientam, kura ķermeņa masa ir 100 kg, klīrenss var pieaugt līdz 11,8 l/st. Uzskata, ka šīs (klīrensa) izmaiņas nav pietiekami lielas, lai devas korekciju būtu iespējams pamatot ar pacienta ķermeņa masu. Pacienta dzimums imatiniba (farmako)kinētiku neietekmē.

Farmakokinētika bērniem

Gan I fāzes, gan II fāzes pētījumu laikā perorāla imatiniba deva pediatriem pacientiem uzsūcās ātri. Bērniem lietotās 260 mg/m² un 340 mg/m² dienas devas nodrošināja preparāta iedarbību, kas atbilst 400 mg un 600 mg lielām imatiniba devām, ko izmanto pieaugušu pacientu ārstēšanai. Salīdzinot AUC₍₀₋₂₄₎ astotajā un pirmajā dienā gadījumā, kad izmantotas 340 mg/m² lielas dienas devas, pēc atkārtotām devām, kas lietotas reizi dienā, ir konstatēta 1,7 – kārtēja devas kumulācija.

Pamatojoties uz apvienoto farmakokinētisko datu analīzi pediatrijas pacientiem ar hematoloģiskiem traucējumiem (CML, Ph+ALL, vai citiem hematoloģiskiem traucējumiem, ko ārstē ar imatinību), imatiniba klīrenss palielinās palielinoties ķermeņa virsmas laukumam (*body surface area* - BSA). Veicot korekciju pēc BSA, citiem demogrāfiskajiem rādītājiem, tādiem kā vecums, ķermeņa masa un ķermeņa masas indekss, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz imatiniba iedarbību. Analīze apstiprināja, ka imatiniba iedarbība pediatrijas pacientiem, kuri saņēma 260 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 400 mg reizi dienā) vai 340 mg/m² reizi dienā (nepārsniedzot kopējo devu 600 mg reizi dienā) bija līdzīga iedarbībai, ko novēroja pieaugušiem pacientiem, kuri saņēma imatinību 400 mg vai 600 mg reizi dienā.

Orgānu darbības traucējumi

Imatinibs un tā metabolīti caur nierēm ievērojamā daudzumā neizdalās. Pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem koncentrācija plazmā ir lielāka nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šī palielināšanās ir aptuveni 1,5-2 reizes, kas atbilst par 1,5 reizēm palielinātam plazmas AGP, pie kā imatinibs cieši saistās. Iespējams, ka imatiniba nesaistītās formas klīrenss ir līdzīgs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un pacientiem ar normālu nieru darbību, jo izdalīšanās caur nierēm ir tikai neliels imatiniba eliminācijas ceļš (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Lai gan farmakokinētiskās analīzes rezultāti liecināja, ka pastāv nozīmīgas atšķirības cilvēku vidū, imatiniba vidējā iedarbība pacientiem ar dažādas pakāpes aknu darbības traucējumiem nepalielinājās, salīdzinot ar pacientiem, kam ir normāla nieru darbība (skatīt 4.2., 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Imatiniba (lietošanas) preklīniskais drošuma profils ir vērtēts, izmantojot žurkas, suņus, pērtiķus un trušus.

Preklīniskajos pētījumos no žurkām, suņiem un pērtiķiem iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti liecina par nelielām vai vidēja smaguma hematoloģisko parametru izmaiņām. Žurkām un suņiem novēro arī kaulu smadzeņu izmaiņas.

Žurkām un suņiem mērķa orgāns bija aknas. Abām dzīvnieku sugām novēroja nelielu vai vidēja smaguma transamināžu daudzuma pieaugumu un nelielu holesterīna, triglicerīdu, kopējā olbaltumvielu un albumīnu koncentrācijas samazinājumu. Žurku aknās histopatoloģiska rakstura izmaiņas nav konstatētas. Suņiem, kas preparātu saņēma 2 nedēļas, novēroja spēcīgu toksisku ietekmi uz aknām, kas izpaudās kā aknu fermentu daudzuma pieaugums, aknu šūnu un žults ceļu nekroze, kā arī žults ceļu hiperplāzija.

Pērtiķiem, kas preparātu saņēma 2 nedēļas, novēroja toksisku ietekmi uz nierēm, kas izpaudās kā fokālā mineralizācija, kā arī nieru tubulu paplašināšanās un tubulāra nefroze. Dažiem no šiem dzīvniekiem novēroja asins atlieku slāpekļa BUN un kreatinīna koncentrācijas pieaugumu. Žurkām 13 nedēļas ilga pētījuma laikā, lietojot ≥ 6 mg/kg lielas preparāta devas, novēroja nieru papillas un urīnpūšļa epitēlija pārejoša hiperplāzija bez pārmaiņām serumā vai urīna parametros. Ilgstošas imatiniba terapijas rezultātā tika novērots palielināts oportūnistisko infekciju biežums.

39 nedēļas ilga pētījuma laikā, izmantojot pērtiķus un lietojot zemāko preparāta devu – 15 mg/kg, kas ir aptuveni viena trešā daļa no maksimālās cilvēkam paredzētās devas (800 mg), kas ir aprēķināta, ievērojot ķermeņa virsmas laukumu – deva, pie kuras nenovēro blakusparādības (*NOAEL - no observed adverse effect level*) nav noteikta. Terapijas sekas bija parastos apstākļos nomākto malārijas infekciju saasinājums.

Pārbaudot *in vitro*, izmantojot baktēriju šūnu analīzi (*Ames tests*), zīdītāju šūnu analīzi (peļu limfomas tests), kā arī *in vivo*, izmantojot žurku audu kodoliņu testu, ir atzīts, ka imatinibam genotoksiskas ietekmes nav. Pozitīvi imatiniba genotoksicitātes rezultāti *in vitro* ir iegūti zīdītāju šūnu testā ar Ķīnas kāmjū olnīcu audiem, pētot klastogenitāti (hromosomu aberācijas tests) metaboliskas aktivācijas apstākļos. Divi ražošanas procesā iegūtie starpprodukti, kas atrodas arī gatavajā preparātā, ir mutagēni (pēc *Ames* testa rezultātiem). Viens no šiem starpproduktiem pozitīvu mutagenitāti uzrāda arī peļu limfomas testā.

Reprodukcijas spējas pētījumā žurku tēviņiem, kuri pirms pārošanās 70 dienas saņēma 60 mg/kg imatiniba, devu, kas atbilst maksimālajai klīniskajā praksē izmantojamajai devai (800 mg) un kas ir aprēķināta, ievērojot ķermeņa virsmas laukumu, samazinājās sēklinieku un to piedēkļu masa, kā arī kustīgo spermatozoīdu daudzums. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, parādību nenovēroja. Arī suņiem, perorāli lietojot ≥ 30 mg/kg imatiniba devas, novēroja vieglu vai vidēju spermatoģenēzes samazinājumu. Ja preparātu 14 dienas pirms pārošanās un 6 dienas pēc grūsnības iestāšanās deva žurku mātītēm, ietekmi uz pārošanos vai grūсно žurku skaitu nenovēroja. Lietojot 60 mg/kg lielu preparāta devu, žurku mātītēm ievērojamu pēcimplantācijas augļa bojāeju un dzīvo augļu skaita samazinājumu. Lietojot devu ≤ 20 mg/kg, šo parādību nenovēroja.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumos, izmantojot žurkas, kas saņēma perorālas preparāta devas, dzīvnieku grupā, kas saņēma 45 mg/kg preparāta dienā, grūsnības 14 vai 15 dienā novēroja sarkanus izdalījumus no maksts. Šīs devas lietošanas gadījumā pieauga arī nedzīvi dzimušu mazuļu, kā arī 0 vai 4 pēcdzemdību dienā mirušo mazuļu skaits. F₁ paaudzē, lietojot minēto devu, no dzimšanas līdz dzīvnieku nonāvēšanai to ķermeņa masa bija mazāka, kā arī, sasniedzot prepūcija separācijas kritērijus, nedaudz samazinājās atnešanās skaits. F₁ paaudzē dzīvnieku fertilitāte traucēta nav, tomēr, lietojot 45 mg/kg preparāta dienā, paaugstinājās (augļa) resorbcijas biežums un samazinājās dzīvo augļu skaits. Deva, kas neietekmē (*NOEL - no observed effect level*) šādā veidā dzīvnieku mātītes un F₁ paaudzes pēcnācējus, ir 15 mg/kg preparāta dienā (atbilst ceturtajai daļai maksimālās cilvēkam paredzētās devas 800 mg).

Žurkām, organoģenēzes periodā ievadot preparātu ≥ 100 mg/kg, kas aptuveni atbilst maksimālajai cilvēkam paredzētajai devai 800 mg/dienā, kas aprēķināta pēc ķermeņa virsmas laukuma, imatinibs ir teratogēns. Teratogenitātes izpausmes ir eksencefālija vai galvas smadzeņu trūce, iztrūkstoši/samazināti frontālie un iztrūkstoši parietālie kauli. Lietojot devu ≤ 30 mg/kg, parādību nenovēroja.

Žurku mazuļu attīstības toksikoloģijas pētījumā (10 līdz 70 dienu pēc atnešanās) jauni mērķa orgāni netika identificēti attiecībā pret zināmajiem mērķa orgāniem pieaugušām žurkām. Juvenīlajā toksikoloģijas pētījumā ietekmi uz augšanu, vagīnas atvēršanās kavēšanos un prepūcija atdalīšanos novēroja aptuveni 0,3 līdz 2 reizes biežāk nekā vidēji pediatriiskajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m². Turklāt, mirstība, kas tika novērota juvenīlajiem dzīvniekiem (aptuveni atšķiršanas laikā), aptuveni 2 reizes pārsniedza vidējo rādītāju pediatriiskajā populācijā, lietojot augstāko ieteikto devu - 340 mg/m².

2 gadu karcinogenitātes pētījums ar žurkām, kuras saņēma 15, 30 un 60 mg/kg/dienā imatiniba devas, parādīja statistiski ievērojamu dzīvildzes samazinājumu, tēviņiem saņemot 60 mg/kg/dienā un mātītēm saņemot ≥ 30 mg/kg/dienā. Mirušo histopatoloģiskā izmeklēšanā kā galvenie nāves iemesli tika konstatēti kardiomiopātija (abiem dzimumiem), hroniska progresējoša nefropātija (sieviešu dzimuma indivīdiem) un prepūcija dziedzera papillomu veidošanās. Neoplastisko izmaiņu mērķa orgāni bija nieres, urīnpūslis, urīnizvadkanāls, prepūcija un klitora dziedzeris, tievā zarna, epitēlijķermenīši, virsnieres un kuņģa daļās ar atrofētiem dziedzeriem.

Prepūcija/klitora dziedzera papilloma/karcinoma tika novērota, lietojot vairāk nekā 30 mg/kg/dienā devu, kas aptuveni 0,5 vai 0,3 reizes pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 0,4 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, kas neradīja novērojamu iedarbību (*NOEL - no observed effect level*) bija 15 mg/kg/dienā. Nieru adenomu/karcinomu, urīnpūšļa un urīnizvadkanāla papillomu, tievās zarnas adenokarcinomu, epitēlijķermenīšu adenomu, virsnieru serdes labdabīgu un ļaundabīgu audzēju un kuņģa daļu ar atrofētiem dziedzeriem papillomu/karcinomu veidošanās tika novērota lietojot 60 mg/kg/dienā devu, kas aptuveni 1,7 vai 1 reizi pārsniedz cilvēka dienas devu (pēc AUC) 400 mg/dienā vai 800 mg/dienā, un attiecīgi 1,2 reizes pārsniedz bērna dienas devu (pēc AUC) 340 mg/m²/dienā. Deva, kas neradīja novērojamu iedarbību (*NOEL - no observed effect level*) bija 30 mg/kg/dienā.

Šo novērojumu mehānisms un saistība starp karcinogenitātes pētījumu žurkām un cilvēkiem pagaidām nav zināma.

Ne-neoplastiski bojājumi, kas iepriekšējos preklīniskajos pētījumos netika novēroti, saistīti ar sirds-asinsvadu sistēmu, aizkuņģa dziedzeri, endokrīnās sistēmas orgāniem un zobiem. Vissvarīgākās izmaiņas bija saistītas ar sirds hipertrofiju un dilatāciju, kas dažiem dzīvniekiem izraisīja sirds mazspējas pazīmes.

Aktīvajai vielai imatinibam piemīt risks apkārtējai videi uzkrāties organismos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze

Krospovidons

Hipromeloze

Magnija stearāts

Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds

Tabletes apvalks:

Sarkanais dzelzs oksīds (E 172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

Makrogols

Talks

Hipromeloze

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

PVH/alumīnija blisteri.

Iepakojumi pa 20, 60, 120 vai 180 apvalkotām tabletēm.

PVDH/alumīnija blisteri.

Iepakojumi pa 60, 120 vai 180 apvalkotām tabletēm.

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

PVDH/alumīnija blisteri.

Iepakojumi pa 10, 30 vai 90 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

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 apvalkotās tabletes

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2001. gada 07. novembris.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 07. novembris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Cietās kapsulas

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Apvalkotās tabletes

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovēnija

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg cietās kapsulas
imatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

24 cietās kapsulas
48 cietās kapsulas
96 cietās kapsulas
120 cietās kapsulas
180 cietās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā noteicis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Glivec 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg kapsulas
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes
imatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

20 apvalkotās tabletes
60 apvalkotās tabletes
120 apvalkotās tabletes
180 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā noteicis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/01/198/007	20 tabletes (PVH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/008	60 tabletes (PVH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/011	120 tabletes (PVH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/012	180 tabletes (PVH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/014	60 tabletes (PVDH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/015	120 tabletes (PVDH/alumīnija blisteri)
EU/1/01/198/016	180 tabletes (PVDH/alumīnija blisteri)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Glivec 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 100 mg tabletes
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KĀRBA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes
imatinibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
90 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai. Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai tā, kā noteicis ārsts.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Glivec 400 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Glivec 400 mg tabletes
imatinibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Glivec 100 mg cietās kapsulas *imatinibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Glivec un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Glivec lietošanas
3. Kā lietot Glivec
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Glivec
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Glivec un kādam nolūkam to lieto

Glivec ir zāles, kuras satur aktīvo vielu, ko sauc par imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Glivec ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes forma, kuras gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (*Ph-pozitīva ALL (acute lymphoblastic leukemia)*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Glivec nomāc šo šūnu augšanu.

Glivec ir arī indicēts pieaugušiem:

- **Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases - MDS/MPD*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Glivec nomāc šo šūnu augšanu.
- **Hipereozinofiliskā sindroma (*HES*) un vai hroniskas eozinofilas leikozes (*CEL*) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofliem) nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Glivec nomāc šo šūnu augšanu.
- **Ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (*Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST*) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām.
- ***Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)*.** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Glivec nomāc šo šūnu augšanu.

Turpmāk šajā lietošanas instrukcijā aprakstot šīs slimības, mēs izmantosim iepriekš minētos saīsinājumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Glivec iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Glivec lietošanas

Glivec Jums var nozīmēt tikai ārsts, kam ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus pat tad, ja tie atšķiras no vispārējās informācijas, kas atrodama šajā instrukcijā.

Nelietojiet Glivec šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret imatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Glivec un pastāstiet par to savam ārstam.**

Informējiet savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Glivec lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Tasigna var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Glivec, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja jebkurš no minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, **pirms Glivec lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Glivec lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

Ja **ārstēšanas laikā ar Glivec** Jūs strauji pieņematies svarā, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.** Glivec var likt Jūsu organismam uzkrāt šķidrums (smaga šķidruma aizture).

Glivec lietošanas laikā, Jūsu ārsts Jūs regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri svērs.

Bērni un pusaudži

Glivec lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes lietošanai bērniem ar CML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Glivec lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Jūsu ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Glivec

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), tai skaitā arī augu izcelsmes preparātus (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var mijiedarboties ar Glivec, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Glivec iedarbību, pastiprināt Glivec izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Glivec lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Glivec var iedarboties uz dažām zālēm.

Ja Jūs lietojiet zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam ārstam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja vien tas nav viennozīmīgi nepieciešams, grūtniecības laikā Glivec lietot nav atļauts, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku lietojot Glivec grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kam grūtniecība ir iespējama, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Glivec un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, bērnu ar krūti nebarojiet, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacienti, kuriem Glivec lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var attīstīties reibonis vai miegainība, vai redze kļūst neskaidra. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

3. Kā lietot Glivec

Jūsu ārsts Jums parakstījis Glivec, jo Jūs ciešat no smagas slimības. Glivec var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Glivec lietošanu, ja vien to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles kā norādījis Jūsu ārsts vai, ja Jūs jūtat, ka to lietošana Jums vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Glivec lietot

Lietošana pieaugušajiem

Cik tieši daudz Glivec kapsulu jālieto, Jums pateiks ārsts.

– Ja Jums ārstē CML:

Atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu 400 mg vai 600 mg:

- **400 mg**, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā,
- **600 mg**, ko lieto kā 6 kapsulas **vienu** reizi dienā.

– Ja Jums ārstē GIST:

Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var ordinēt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg (8 kapsulas), Jums jālieto 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā.

– Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:

Sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto kā 6 kapsulas **vienu** reizi dienā.

– Ja Jums ārstē MDS/MDP:

Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
Sākuma deva ir 100 mg, ko jālieto kā viena kapsula **vienu** reizi dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, ko jālieto kā 4 kapsulas **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildreakcija uz terapiju.
- **Ja Jums ārstē DFSP:**
Devu ir 800 mg dienā (8 kapsulas), kas jālieto kā 4 kapsulas no rīta un 4 kapsulas vakarā).

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Cik daudz Glivec kapsulu Jūsu bērnam ir jādod, Jums pateiks ārsts. Lietotais Glivec daudzums ir atkarīgs no bērna stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērnam kopējā Glivec dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg CML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Glivec

- **Lietojiet Glivec kopā ar ēdienu.** Tas Glivec lietošanas laikā Jums palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi.
- **Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.** Kapsulas neatveriet un nesaspiediet, ja vien Jums nav grūti tās norīt (piemēram, bērniem).
- Ja Jums ir grūtības norīt kapsulas, Jūs varat tās atvērt un saturu izšķīdināt glāzē negāzēta ūdens vai ābolu sulas.
- Ja esat grūtniece vai ja Jums grūtniecība ir iespējama un Jums jāatver kapsulas, ar kapsulu saturu ir jāapietas piesardzīgi, lai tas nenonāktu saskarē ar ādu/acīm un lai tas netiktu ieelpots. Pēc kapsulu atvēršanas Jums tūlīt jāmazgā rokas.

Cik ilgi jālieto Glivec

Turpiniet lietot Glivec katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Glivec vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz kapsulu, **tūlīt** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Glivec

- Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Parasti to izpausmes ir vieglas vai vidēji smagas.

Dažas parādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums attīstās sekojošas blakusparādības:

Ļoti biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem) **un biežas** (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Glivec var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smagu šķidruma aizturi).
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Glivec Jūsu asinīs var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums biežāk var attīstīties infekcijas.
- negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) **un retas** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds problēmu pazīmes).
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu problēmu pazīmes).
- viegls apjukums, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu problēmu pazīmes).
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, acīm, ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas problēmu pazīmes).
- stipras sāpes vēderā, asinis atventajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta problēmu pazīmes).
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru problēmu pazīmes).
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu problēmu pazīmes).
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas problēmu pazīmes, piemēram asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- sāpes acīs vai redzes traucējumi, asiņošana acīs.
- sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfigusa pazīmes).
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- dzirdes traucējumi.
- muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- zilumu veidošanās.
- sāpes vēderā un slikta dūša.
- muskuļu spazmas un drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu problēmu pazīmes).
- sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis dēļ pazemināta asinsspiediena (olnīcu vai dzemdes problēmu pazīmes).
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem laboratorisko pārbaužu rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfātu līmeni asinīs).
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaši, izteikti izsitumi, slikta dūša, drudzis, palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits vai dzeltena ādas vai acu krāsa (dzeltē pazīmes) kombinācijā ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes).
- hroniska nieru mazspēja.
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības var būt:

Ļoti biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- galvassāpes vai nogurums.
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.
- izsitumi.
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Glivec laikā vai pēc Glivec lietošanas pārtraukšanas.
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- ķermeņa masas palielināšanās.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- reiboņi vai vājums.
- miega traucējumi (bezmiegs).
- izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asaru izdala vai neskaidra redze.
- deguna asiņošana.
- sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- nieze.
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst retāki.
- roku vai kāju nejutība.
- čūlas mutē.
- locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- sausa mute, sausa āda vai sausuma sajūta acīs.
- samazināts vai palielināts ādas jutīgums.
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaidu iekaisums).
- klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudišana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- spēcīgas galvassāpes, kas jūtamas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurnā zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- baiļu un raīžu sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- miegainība/pārmērīgs miegs.
- trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- pavajināta atmiņa.
- nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- atraugas.
- iekaisušas lūpas.
- apgrūtināta rīšana.
- pastiprināta svīšana.
- ādas krāsas pārmaiņas.
- trausli nagi.
- sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
- ādas izsitumi ar slāņošanās vai lobīšanās (eksfoliatīvs dermatīts).
- krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
- trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
- sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
- grūtības sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
- samazināta dzimumtieksme.
- sāpes krūšu galos.
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
- vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
- sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
- biežāka urinācija.
- pastiprināta ēstgriba.
- sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvilkis, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
- locītavu un muskuļu stīvums.
- novirzes laboratorisko testu rezultātos.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1000 cilvēkiem):

- apjukums.
- spazmas(-u) un samaņas zuduma (krampju) epizode.
- nagu krāsas izmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta.
- sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi.
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Glivec

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.
- Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietot nevienu iepakojumu, kas ir bojāts vai ar atvēršanas pazīmēm.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Glivec satur

- Aktīvā viela ir imatiniba mesilāts. Viena Glivec kapsula satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, magnija stearāts un koloidāls bezūdens silīcija dioksīds. Kapsulas apvalks ir veidots no želatīna, sarkanā dzelzs oksīda (E 172), dzeltenā dzelzs oksīda (E 172) un titāna dioksīda (E 171). Apdrukai izmantotā tinte sastāv no sarkanā dzelzs oksīda (E 172) un šellakas.

Glivec ārējais izskats un iepakojums

Glivec 100 mg kapsulas ir oranžas vai oranži pelēkas ar marķējumu “NVR SI”. Tās satur baltas vai dzeltenas krāsas pulveri.

Tās pieejamas iepakojumos pa 24, 48, 96, 120 vai 180 kapsulām, bet visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes

imatinibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Glivec un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Glivec lietošanas
3. Kā lietot Glivec
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Glivec
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Glivec un kādam nolūkam to lieto

Glivec ir zāles, kuras satur aktīvo vielu, ko sauc par imatinibu. Zemāk uzskaitīto slimību gadījumā šīs zāles kavē patoloģisko šūnu augšanu. Dažas no šīm slimībām ir saistītas arī ar vēzi.

Glivec ir indicēts pieaugušajiem un bērniem:

- **Hroniskas mieloleikozes (*Chronic Myeloid Leukaemia - CML*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Parasti šīs baltās šūnas palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Hroniska mieloleikoze ir leikozes forma, kuras gadījumā sākas noteikta veida patoloģisku balto asins šūnu (kuras sauc par mieloīdajām šūnām) nekontrolēta augšana.
- **Filadelfijas hromosomas pozitīvas akūtas limfoblastiskās leikozes (*Ph-pozitīva ALL (acute lymphoblastic leukemia)*) ārstēšanai.** Leikoze ir balto asins šūnu vēzis. Šīs baltās šūnas parasti palīdz organismam cīnīties ar infekciju. Akūta limfoblastiska leikoze ir leikozes veids, kad nekontrolēti sāk augt noteikta veida patoloģiskas baltās šūnas (limfoblasti). Glivec nomāc šo šūnu augšanu.

Glivec ir arī indicēts pieaugušiem:

- **Mielodisplastiskas/mieloproliferatīvas slimības (*Myelodysplastic/myeloproliferative diseases - MDS/MPD*) ārstēšanai.** Šī ir asins slimību grupa, kad nekontrolēti sāk augt dažas asins šūnas. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Glivec nomāc šo šūnu augšanu.
- **Hipereozinofiliskā sindroma (*HES*) un vai hroniskas eozinofilas leikozes (*CEL*) ārstēšanai.** Šīs ir asins slimības, kuru gadījumā notiek dažu asins šūnu (ko sauc par eozinofiliem) nekontrolēta augšana. Šo slimību noteiktu apakštipu gadījumā Glivec nomāc šo šūnu augšanu.
- **Ļaundabīgu kuņģa – zarnu trakta stromas audzēju (*Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST*) ārstēšanai.** GIST ir kuņģa un zarnu audzējs. Tas rodas, nekontrolēti augot šos orgānus atbalstošo audu šūnām.
- ***Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)*.** DFSP ir zemādas audu vēzis, kura gadījumā dažas šūnas sāk nekontrolēti augt. Glivec nomāc šo šūnu augšanu.

Turpmāk šajā lietošanas instrukcijā aprakstot šīs slimības, mēs izmantosim iepriekš minētos saīsinājumus.

Ja Jums ir kādi jautājumi par Glivec iedarbību vai kādēļ šīs zāles Jums ir nozīmētas, jautājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Glivec lietošanas

Glivec Jums var nozīmēt tikai ārsts, kam ir pieredze zāļu, kas paredzētas asins vēža vai norobežotu audzēju ārstēšanai.

Rūpīgi ievērojiet visus sava ārsta norādījumus pat tad, ja tie atšķiras no vispārējās informācijas, kas atrodama šajā instrukcijā.

Nelietojiet Glivec šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret imatinību vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja tas attiecas uz Jums, **nelietojiet Glivec un pastāstiet par to savam ārstam.**

Informējiet savu ārstu, ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt alerģija, bet neesat par to drošs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Glivec lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir vai ir bijusi aknu, nieru vai sirds slimība,
- ja Jūs lietojat zāles levotiroksīnu sakarā ar izoperētu vairogdziedzeri,
- ja Jums kādreiz ir bijusi vai šobrīd varētu būt B hepatīta vīrusa infekcija. Tas ir tādēļ, ka Tasigna var izraisīt B hepatīta atkārtēšanos, kas dažos gadījumos var izraisīt nāvi. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ārsts rūpīgi izmeklēs pacientus, vai viņiem nav šīs infekcijas pazīmju.
- ja Jums veidojas zilumi, ir asiņošana, drudzis, nogurums un apjukuma sajūta, lietojot Glivec, konsultējieties ar ārstu. Tās var būt asinsvadu bojājuma pazīmes, ko sauc par trombotisku mikroangiopātiju (TMA).

Ja jebkurš no minētajiem apstākļiem attiecas uz Jums, **pirms Glivec lietošanas pastāstiet par to savam ārstam.**

Glivec lietošanas laikā Jūs varat kļūt jutīgāks pret saules stariem. Saules iedarbībai pakļautās atklātās ķermeņa daļas ir svarīgi apsegt un lietot sauļošanās krēmu ar augstu saules aizsardzības faktoru (*SPF*). Šie piesardzības pasākumi ir piemērojami arī bērniem.

Ja **ārstēšanas laikā ar Glivec** Jūs strauji pieņematies svarā, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.** Glivec var likt Jūsu organismam uzkrāt šķidrums (smaga šķidruma aizture).

Glivec lietošanas laikā, Jūsu ārsts Jūs regulāri pārbaudīs, vai zāles iedarbojas. Jums izdarīs arī asins analīzes un Jūs regulāri svērs.

Bērni un pusaudži

Glivec lieto arī CML ārstēšanai bērniem. Nav pieredzes lietošanai bērniem ar CML līdz 2 gadu vecumam. Pieredze par lietošanu bērniem ar Ph-pozitīvu ALL ir ierobežota un bērniem ar MDS/MPD, DFSP, GIST un HES/CEL ir ļoti ierobežota.

Dažiem bērniem un pusaudžiem Glivec lietošanas laikā var novērot palēninātu augšanu. Jūsu ārsts regulāro vizīšu laikā pārbaudīs bērna augšanu.

Citas zāles un Glivec

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes (piemēram, paracetamolu), tai skaitā arī augu izcelsmes preparātus (piemēram, asinszāli). Dažas zāles var mijiedarboties ar Glivec, ja tās lieto kopā. Šīs zāles var pavājināt vai pastiprināt Glivec iedarbību, pastiprināt Glivec izraisītās blakusparādības vai arī padarīt Glivec lietošanu mazāk efektīvu. Tieši tāpat arī Glivec var iedarboties uz dažām zālēm.

Ja Jūs lietojiet zāles, kas novērš asins recekļu veidošanos, pastāstiet par to savam ārstam.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.
- Ja vien tas nav viennozīmīgi nepieciešams, grūtniecības laikā Glivec lietot nav atļauts, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums iespējamo risku lietojot Glivec grūtniecības laikā.
- Sievietēm, kam grūtniecība ir iespējama, terapijas laikā un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas ieteicams izmantot efektīvu kontracepcijas metodi.
- Laikā, kad ārstējaties ar Glivec un 15 dienas pēc ārstēšanas pārtraukšanas, bērnu ar krūti nebarojiet, jo tas var kaitēt Jūsu bērnam.
- Pacienti, kuriem Glivec lietošanas laikā ir bažas par savu auglību, ieteicams konsultēties ar savu ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā Jums var attīstīties reibonis vai miegainība, vai redze kļūst neskaidra. Ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem, nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus līdz brīdim, kad atkal jutīsieties labi.

3. Kā lietot Glivec

Jūsu ārsts Jums parakstījis Glivec, jo Jūs ciešat no smagas slimības. Glivec var Jums palīdzēt cīnīties ar šo slimību.

Tomēr vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Svarīgi, lai Jūs visu laiku ievērotu sava ārsta vai farmaceita norādījumus. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nepārtrauciet Glivec lietošanu, ja vien to nav licis darīt Jūsu ārsts. Ja Jūs nevarat lietot zāles kā norādījis Jūsu ārsts vai, ja Jūs jūtat, ka to lietošana Jums vairs nav nepieciešama, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

Cik daudz Glivec lietot

Lietošana pieaugušajiem

Cik tieši daudz Glivec tablešu jālieto, Jums pateiks ārsts.

- **Ja Jums ārstē CML:**
Atkarībā no Jūsu slimības smaguma pakāpes sākuma deva parasti ir vai nu **400 mg** vai **600 mg**, ko lieto **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē GIST:**
Sākuma deva ir 400 mg, ko lieto **vienu** reizi dienā.

CML un GIST gadījumā Jūsu ārsts var ordinēt lielāku vai mazāku devu, atkarībā no Jūsu reakcijas uz ārstēšanu. Ja Jūsu dienas deva ir 800 mg, Jums jālieto 400 mg no rīta un 400 mg vakarā.

- **Ja Jums ārstē Ph-pozitīvu ALL:**
Sākuma deva ir 600 mg, kas jālieto **vienu** reizi dienā.
- **Ja Jums ārstē MDS/MDP:**
Sākuma deva ir 400 mg, kas jālieto **vienu** reizi dienā.

- **Ja Jums ārstē HES/CEL:**
Sākuma deva ir 100 mg, kas jālieto **vienu** reizi dienā. Jūsu ārsts var izlemt palielināt devu līdz 400 mg, kas jālieto **vienu** reizi dienā, atkarībā no tā, kāda Jums ir atbildreakcija uz terapiju.
- **Ja Jums ārstē DFSP:**
Devu ir 800 mg dienā, kas jālieto kā 400 mg no rīta un 400 mg vakarā.

400 mg devu var lietot kā 1 tableti pa 400 mg vai 4 tabletes pa 100 mg.

600 mg devu var lietot kā 1 tableti pa 400 mg un 2 tabletes pa 100 mg vai kā 1 tableti pa 400 mg un pusi no 1 tabletes pa 400 mg.

Tabletes var sadalīt uz pusēm, laužot pa dalījuma līniju.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Cik daudz Glivec tablešu Jūsu bērnam ir jānodod, Jums pateiks ārsts. Lietotais Glivec daudzums ir atkarīgs no bērna stāvokļa, ķermeņa masas un auguma. Bērnam kopējā Glivec dienas deva nedrīkst pārsniegt 800 mg CML gadījumā un 600 mg Ph+ALL gadījumā. Zāļu devu bērnam var dot reizi dienā vai sadalīt to divās daļās (puse no rīta un puse vakarā).

Kad un kā lietot Glivec

- **Lietojiet Glivec kopā ar ēdienu.** Tas Glivec lietošanas laikā Jums palīdzēs aizsargāt Jūsu kuņģi.
- **Norijiet tabletes veselas, uzdzerot lielu glāzi ūdens.**

Ja tabletes norīt nespējat, varat tās izšķīdināt glāzē ar negāzētu ūdeni vai ābolu sulu:

- Lietojiet aptuveni 50 ml uz katru 100 mg tableti vai 200 ml uz katru 400 mg tableti;
- Glāzes saturu ar karoti rūpīgi samaisiet, līdz tabletes ir pilnīgi izšķīdušas;
- Tiklīdz tabletes ir izšķīdušas, nekavējoties izdzeriet visu glāzes saturu. Glāzē var palikt izšķīdināto tablešu pēdas.

Cik ilgi jālieto Glivec

Turpiniet lietot Glivec katru dienu tik ilgi, cik norādījis Jūsu ārsts.

Ja esat lietojis Glivec vairāk nekā noteikts

Ja nejauši esat lietojis pārāk daudz tablešu, **tūlīt** konsultējieties ar savu ārstu. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu.

Ja esat aizmirsis lietot Glivec

- Ja esat aizmirsis lietot devu, iedzeriet to tiklīdz atceraties. Tomēr, ja gandrīz pienācis laiks nākamajai devai, izlaidiet aizmirsto devu.
- Tad lietojiet nākamo devu plānotajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Parasti to izpausmes ir vieglas vai vidēji smagas.

Dažas parādības var būt nopietnas. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja Jums attīstās sekojošas blakusparādības:

Ļoti biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem) **un biežas** (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- strauja ķermeņa masas palielināšanās. Glivec var izraisīt ūdens uzkrāšanos Jūsu organismā (smaga šķidrumsa aizturi).
- infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, spēcīgi drebuļi, kakla iekaisums vai čūlas mutē. Glivec Jūsu asinīs var ievērojami samazināt balto asins šūnu skaitu, tāpēc Jums biežāk var attīstīties infekcijas.
- negaidīti radusies asiņošana vai zilumi (kad Jūs neesat sevi savainojuši).

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem) **un retas** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1 000 cilvēkiem):

- sāpes krūtīs, neregulāra sirdsdarbība (sirds problēmu pazīmes).
- klepus, apgrūtināta elpošana vai sāpīga elpošana (plaušu problēmu pazīmes).
- viegls apjukums, reibonis vai ģībonis (zema asinsspiediena pazīmes).
- slikta dūša, ēstgribas zudums, tumšas krāsas urīns, ādas vai acu dzelte (aknu problēmu pazīmes).
- izsitumi, ādas apsārtums ar pūšļiem uz lūpām, acīm, ādas vai mutē, ādas lobīšanās, drudzis, sarkani vai violeti ādas laukumi ar pacēlumu, nieze, dedzinoša sajūta, pustulāri izsitumi (ādas problēmu pazīmes).
- stipras sāpes vēderā, asinis atvemtajās masās, izkārnījumos vai urīnā, melni izkārnījumi (kuņģa-zarnu trakta problēmu pazīmes).
- stipri samazināta urīna izdalīšanās, slāpes (nieru problēmu pazīmes).
- slikta dūša ar caureju un vemšanu, sāpes vēderā vai drudzis (zarnu problēmu pazīmes).
- stipras galvassāpes, ekstremitāšu vai sejas vājums vai paralīze, runas traucējumi, pēkšņs samaņas zudums (nervu sistēmas problēmu pazīmes, piemēram asiņošana vai tūska galvaskausā/smadzenēs).
- bāla ādas krāsa, nogurums, elpas trūkums un tumšs urīns (zema sarkano asins šūnu līmeņa pazīme).
- sāpes acīs vai redzes traucējumi, asiņošana acīs.
- sāpes kaulos vai locītavās (osteonekrozes pazīmes).
- čūlas uz ādas vai gļotādām (pemfigusa pazīmes).
- nejutīgi vai auksti kāju un roku pirksti (Reino sindroma pazīmes).
- pēkšņs ādas pietūkums vai apsārtums (ādas iekaisuma, ko sauc par celulītu, pazīmes).
- dzirdes traucējumi.
- muskuļu vājums un spazmas ar izmainītu sirds ritmu (kālija daudzuma izmaiņu Jūsu asinīs pazīmes).
- zilumu veidošanās.
- sāpes vēderā un slikta dūša.
- muskuļu spazmas un drudzis, sarkanbrūns urīns, sāpes muskuļos vai muskuļu vājums (muskuļu problēmu pazīmes).
- sāpes iegurnī, ko reizēm pavada slikta dūša un vemšana, negaidīti radusies asiņošana no maksts, reibonis vai ģībonis dēļ pazemināta asinsspiediena (olnīcu vai dzemdes problēmu pazīmes).
- slikta dūša, elpas trūkums, neregulāra sirdsdarbība, duļķains urīns, nogurums un/vai diskomforta sajūta locītavās, kas saistīta ar izmainītiem laboratorisko pārbaucību rezultātiem (piemēram, paaugstinātu kālija, urīnskābes un kalcija līmeni un pazeminātu fosfātu līmeni asinīs).
- asins trombi mazajos asinsvados (trombotiska mikroangiopātija).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaši, izteikti izsitumi, slikta dūša, drudzis, palielināts noteikta veida balto asins šūnu skaits vai dzeltena ādas vai acu krāsa (dzeltas pazīmes) kombinācijā ar elpas trūkumu, sāpēm/diskomforta sajūtu krūtīs, stipri samazinātu urīna izdalīšanos un slāpēm u.c. (ar ārstēšanu saistītas alerģiskas reakcijas pazīmes).
- hroniska nieru mazspēja.
- B hepatīta infekcijas atkārtotāšanās (reaktivācija), ja iepriekš bijis B hepatīts (aknu infekcija).

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.**

Citas blakusparādības var būt:

Ļoti biežas (var attīstīties vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- galvassāpes vai nogurums.
- slikta dūša, vemšana, caureja vai gremošanas traucējumi.
- izsitumi.
- muskuļu krampji vai locītavu, muskuļu vai kaulu sāpes ārstēšanas ar Glivec laikā vai pēc Glivec lietošanas pārtraukšanas.
- tūska, piemēram, potīšu tūska vai pietūkušas acis.
- ķermeņa masas palielināšanās.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Biežas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 10 cilvēkiem):

- ēstgribas zudums, samazināta ķermeņa masa vai garšas sajūtas traucējumi.
- reiboņi vai vājums.
- miega traucējumi (bezmiegs).
- izdalījumi no acīm un nieze, apsārtums un pietūkums (konjunktivīts), pastiprināta asaru izdale vai neskaidra redze.
- deguna asiņošana.
- sāpes vēderā vai tūska, gāzu uzkrāšanās, grēmas vai aizcietējums.
- nieze.
- neparasta matu izkrišana vai tie kļūst retāki.
- roku vai kāju nejutība.
- čūlas mutē.
- locītavu sāpes un locītavu pietūkums.
- sausa mute, sausa āda vai sausuma sajūta acīs.
- samazināts vai palielināts ādas jutīgums.
- karstuma viļņi, drebuļi vai svīšana naktī.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retākas (var attīstīties mazāk kā 1 cilvēkam no katriem 100 cilvēkiem):

- sāpīgi sarkani mezgliņi uz ādas, ādas sāpes, ādas apsārtums (zemādas taukaidu iekaisums).
- klepus, iesnas vai aizlikts deguns, smaguma sajūta vai sāpes, piespiežot zonu virs acīm vai deguna sānos, aizlikts deguns, šķaudišana, iekaisis kakls ar galvassāpēm vai bez tām (augšējo elpceļu infekcijas pazīmes).
- spēcīgas galvassāpes, kas jūtamas kā pulsējošas sāpes vai pulsācijas sajūta, parasti vienā galvas pusē un bieži vien kopā ar sliktu dūšu, vemšanu un jutību pret gaismu vai skaņu (migrēnas pazīmes).
- gripai līdzīgi simptomi (gripa).
- sāpes vai dedzinoša sajūta urinēšanas laikā, paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes cirkšņos vai iegurņa zonā, sarkans vai brūns vai duļķains urīns (urīnceļu infekcijas pazīmes).
- locītavu sāpes un pietūkums (artralģijas pazīmes).
- pastāvīga skumju sajūta un intereses zudums, kas traucē veikt parastās darbības (depresijas pazīmes).
- baiļu un raižu sajūta kopā ar tādiem fiziskiem simptomiem kā sirdsklauves, svīšana, trīce, sausa mute (trauksmes pazīmes).
- miegainība/pārmērīgs miegs.
- trīcošas vai drebošas kustības (trīce).
- pavajināta atmiņa.
- nepārvarama vēlme kustināt kājas (nemierīgo kāju sindroms).
- trokšņi (piemēram, zvanīšana, dūkoņa) ausīs, kam nav ārēja avota (tinnīts).
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija).
- atraugas.
- iekaisušas lūpas.
- apgrūtināta rīšana.
- pastiprināta svīšana.
- ādas krāsas pārmaiņas.
- trausli nagi.
- sarkani izciļņi vai pūtītes ar baltu galvu ap matu saknēm, iespējams, ar sāpēm, niezi vai dedzinošu sajūtu (matu folikulu iekaisuma pazīmes, ko sauc arī par folikulītu).
- ādas izsitumi ar slāņošanās vai lobīšanās (eksfoliatīvs dermatīts).
- krūšu palielināšanās (var būt gan vīriešiem, gan sievietēm).
- trulas sāpes un/vai smaguma sajūta sēkliniekos vai vēdera lejasdaļā, sāpes urinēšanas, dzimumakta vai ejakulācijas laikā, asinis urīnā (sēklinieku tūskas pazīmes).
- nespēja sasniegt vai saglabāt erekciju (erektīlā disfunkcija).
- sāpīgas vai neregulāras menstruācijas.
- grūtības sasniegt/saglabāt seksuālo uzbudinājumu.
- samazināta dzimumtieksme.
- sāpes krūšu galos.
- vispārēja slikta pašsajūta (savārgums).
- vīrusu infekcija, piemēram, aukstumpumpa.
- sāpes muguras lejasdaļā nieru darbības traucējumu dēļ.
- biežāka urinācija.
- pastiprināta ēstgriba.
- sāpes vai dedzinoša sajūta vēdera augšdaļā un/vai krūtīs (grēmas), slikta dūša, vemšana, skābes atvilkis, pilnuma sajūta un vēdera uzpūšanās, melni izkārnījumi (kuņģa čūlas pazīmes).
- locītavu un muskuļu stīvums.
- novirzes laboratorisko testu rezultātos.

Ja jebkura no šīm parādībām ir smaga, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Retas (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no katriem 1000 cilvēkiem):

- apjukums.
- spazmas(-u) un samaņas zuduma (krampju) epizode.
- nagu krāsas izmaiņas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- plaukstu un pēdu apsārtums un/vai pietūkums, ko var pavadīt tirpšana un dedzinoša sajūta.
- sāpīgi un/vai pūšļveida ādas bojājumi.
- augšanas aizture bērniem un pusaudžiem.

Ja Jums attīstās kāda no minētajām blakusparādībām, **pastāstiet par to savam ārstam.**

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Glivec

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “EXP”.
- Uzglabāšanas temperatūra
 - Glivec 100 mg apvalkotās tabletes: Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.
 - Glivec 400 mg apvalkotās tabletes: Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
- Nelietot nevienu iepakojumu, kas ir bojāts vai ar atvēršanas pazīmēm.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Glivec satur

- Aktīvā viela ir imatiniba mesilāts.
 - Katra Glivec 100 mg apvalkotā tablete satur 100 mg imatiniba (mesilāta formā).
 - Katra Glivec 400 mg apvalkotā tablete satur 400 mg imatiniba (mesilāta formā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, krospovidons, hipromeloze, magnija stearāts un koloidāls bezūdens silīcija dioksīds.
- Tabletes apvalks izgatavots no sarkanā dzelzs oksīda (E 172), dzeltenā dzelzs oksīda (E 172), makrogola, talka un hipromelozes.

Glivec ārējais izskats un iepakojums

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes ir ļoti tumši dzeltenas vai brūni oranžas apaļas tabletes. Tās vienā pusē ir marķējums “NVR”, otrā pusē – marķējums “SA” un dalījuma līnija.

Glivec 400 mg apvalkotās tabletes ir ļoti tumši dzeltenas vai brūni oranžas ovālas tabletes. Tās vienā pusē ir marķējums “400”, otrā pusē - dalījuma līnija un marķējums “SL” katrā dalījuma līnijas pusē.

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumos pa 20, 60, 120 vai 180 tabletēm.

Glivec 100 mg apvalkotās tabletes pieejamas iepakojumos pa 10, 30 vai 90 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovēnija

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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 52 555

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.