

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Biely až žltý prášok v oranžovej až šedooranžovej nepriehľadnej kapsule s označením „NVR SI“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glivec je indikovaný na liečbu

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph+) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu 1. línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph+ ALL ako monoterapia.
- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .

Účinok Glivecu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Glivec je indikovaný na

- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastazujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (GIST) s pozitivitou Kit (CD 117).
- adjuvantnú liečbu dospelých pacientov, u ktorých je významné riziko relapsu po resekcii GIST s pozitivitou Kit (CD 117). Pacienti, u ktorých je nízke alebo veľmi nízke riziko recidívy, nemajú dostávať adjuvantnú liečbu.
- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

U dospelých a pediatrických pacientov sa účinnosť Glivecu zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie pri CML, na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede pri Ph+ ALL, MDS/MPD, na stupni hematologickej odpovede pri HES/CEL a na stupni objektívnej odpovede u dospelých pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST a DFSP a prežívaní bez recidívy pri adjuvantnej liečbe GIST. Skúsenosti s Glivecom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými malignitami, prípadne malígnymi sarkómami.

Predpísaná dávka sa podáva perorálne s jedlom a veľkým pohárom vody, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia gastrointestinálneho traktu. Dávky 400 mg alebo 600 mg sa majú podávať raz denne, zatiaľ čo dávka 800 mg sa má podávať ako 400 mg dvakrát denne, ráno a večer. U pacientov (detí), ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly, možno obsah kapsúl zriediť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Pretože štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a prípadné riziko pre ľudský plod nie je známe, ženy vo fertilnom veku, ktoré otvárajú kapsuly, musia byť upozornené, aby s obsahom kapsúl manipulovali opatrne a vyvarovali sa kontaktu s kožou alebo očami alebo vdýchnutia (pozri časť 4.6). Ruky sa majú umyť ihneď po skončení manipulácie s otvorenými kapsulami.

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Glivecu 400 mg/deň. Chronickú fázu CML definuje splnenie všetkých nasledujúcich kritérií: blasty v krvi a kostnej dreni < 15%, bazofily v periférnej krvi < 20%, trombocyty > 100 x 10⁹/l.

U dospelých pacientov v akcelerovanej fáze je odporúčaná dávka Glivecu 600 mg/deň. Akcelerovanú fázu definuje splnenie ktoréhokoľvek z nasledujúcich kritérií: blasty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 15%, ale < 30%, blasty + promyelocyty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30% (ak blasty < 30%), bazofily v periférnej krvi ≥ 20%, trombocyty < 100 x 10⁹/l bez súvislosti s liečbou.

U dospelých pacientov v blastickej kríze je odporúčaná dávka Glivecu 600 mg/deň. Blastickú krízu definujú blasty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30% alebo extramedulárne postihnutie iné ako hepatosplenomegália.

Trvanie liečby: V klinických skúšaniach sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia. Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí kompletnej cytogenetickej odpovede sa nenasledoval.

O zvýšení dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov v chronickej fáze ochorenia alebo zo 600 mg na maximum 800 mg (podávaných ako 400 mg dvakrát denne) u pacientov v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri CML u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2-ročných.

O zvýšení dávky z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka Glivecu $600 \text{ mg}/\text{deň}$. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi na vedenie liečby tohto ochorenia, majú dohliadať na liečbu počas všetkých fáz poskytovania starostlivosti.

Režim liečby: Podľa existujúcich údajov sa preukázala účinnosť a bezpečnosť Glivecu pri podávaní v dávke $600 \text{ mg}/\text{deň}$ v kombinácii s chemoterapiou v indukčnej, konsolidačnej a udržiavacej fáze chemoterapie (pozri časť 5.1) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL. Trvanie liečby Glivecom môže byť rôzne v závislosti od zvoleného programu liečby, ale dlhšie expozície Glivecu spravidla priniesli lepšie výsledky.

U dospelých pacientov s relapsom alebo refraktérnou Ph+ ALL je monoterapia Glivecom v dávke $600 \text{ mg}/\text{deň}$ bezpečná, účinná a môže sa podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). U detí s Ph+ ALL sa odporúča denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (nesmie byť prekročená celková dávka 600 mg).

Dávkovanie pri MDS/MPD

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka Glivecu $400 \text{ mg}/\text{deň}$.

Trvanie liečby: V jedinom zatiaľ vykonanom klinickom skúšaní sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia (pozri časť 5.1). V čase analýzy bol medián trvania liečby 47 mesiacov (24 dní – 60 mesiacov).

Dávkovanie pri HES/CEL

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka Glivecu $100 \text{ mg}/\text{deň}$.

Zvýšenie dávky zo 100 mg na 400 mg možno uvážiť, pokiaľ sa nevyskytnú nežiaduce reakcie na liek, ak hodnotenia preukážu nedostatočnú odpoveď na liečbu.

V liečbe sa má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prínosom.

Dávkovanie pri GIST

U dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastazujúcimi malígnymi GIST je odporúčaná dávka Glivecu 400 mg/deň.

Sú obmedzené údaje o účinku zvýšenia dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov s progresiou ochorenia pri nižšej dávke (pozri časť 5.1).

Trvanie liečby: V klinických skúšaníach s pacientmi s GIST sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia. V čase analýzy bol medián trvania liečby 7 mesiacov (od 7 dní do 13 mesiacov). Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí odpovede sa nesledoval.

Odporúčaná dávka Glivecu v adjuvantnej liečbe dospelých pacientov po resekcii GIST je 400 mg/deň. Optimálne trvanie liečby zatiaľ nie je stanovené. Dĺžka liečby v klinickom skúšaní na podporu tejto indikácie bola 36 mesiacov (pozri časť 5.1).

Dávkovanie pri DFSP

U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka Glivecu 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

Ak sa pri užívaní Glivecu vyvinie závažná nehematologická nežiaduca reakcia, liečba sa musí vysadiť až do vymiznutia udalosti. Potom možno v liečbe primeraným spôsobom pokračovať, v závislosti od počiatocnej závažnosti udalosti.

Ak sa zvýši bilirubín > 3-násobok stanovenej hornej hranice normálneho rozmedzia (IULN) alebo pečeňové aminotransferázy > 5-násobok IULN, Glivec sa má vysadiť, kým sa hladiny bilirubínu nevrátia < 1,5-násobok IULN a hladiny aminotransferáz < 2,5-násobok IULN. V liečbe Glivecom potom možno pokračovať pri zníženej dennej dávke. U dospelých sa má dávka znížiť zo 400 na 300 mg, alebo zo 600 na 400 mg, alebo z 800 mg na 600 mg, a u detí z 340 na 260 mg/m²/deň.

Hematologické nežiaduce reakcie

Pri závažnej neutropénii alebo trombocytopénii sa odporúča zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ako sa uvádza v nasledujúcej tabuľke.

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD a GIST (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 300 mg.

Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 260 mg/m².
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku Glivecu na 400 mg. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 300 mg. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Glivec, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombo-cytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe Glivecom dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku Glivecu na 260 mg/m². 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m². 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Glivec, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m².
DFSP (pri dávke 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom dávkou 600 mg. 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných a s Ph+ALL mladších ako 1 rok (pozri časť 5.1). Skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Bezpečnosť a účinnosť imatinibu u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené v klinických skúšaníach. V súčasnosti dostupné publikované údaje sú zhrnuté v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Insuficiencia pečene

Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
Lahká	Celkový bilirubín: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN, ak celkový bilirubín je > ULN)
Stredne ťažká	Celkový bilirubín: > 1,5–3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Ťažká	Celkový bilirubín: > 3–10 ULN AST: akákoľvek hodnota

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

Insuficiencia obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo dialyzovaným pacientom sa má ako začiatková dávka podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. U týchto pacientov sa však odporúča opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak je dávka tolerovaná, možno ju zvýšiť pri nedostatočnej účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

Farmakokinetika imatinibu sa nesledovala osobitne u starších ľudí. V klinických skúškaniach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20% bolo 65-ročných a starších, sa nepozorovali významné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie pre dávkovanie u starších ľudí.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa Glivec podáva súčasne s inými liekmi, sú možné liekové interakcie. Opatrnosť je potrebná pri užívaní Glivecu s inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, niektorými makrolidmi (pozri časť 4.5), substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom, chinidínom) alebo warfarínom a inými kumarínovými derivátmi (pozri časť 4.5).

Súčasné užívanie imatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný) môže významne znížiť expozíciu Glivecu a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu (pozri časť 4.5).

Hypotyreóza

Klinické prípady hypotyreózy sa zaznamenali u pacientov po tyreoidektómii, ktorí počas liečby Glivecom dostávali ako substitúciu levotyroxín (pozri časť 4.5). U takýchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hladiny tyreotropínu (TSH).

Hepatotoxicita

Glivec sa metabolizuje hlavne v pečeni a iba 13% sa vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene (ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou) sa majú dôsledne monitorovať periférny krvný obraz a pečenné enzýmy (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Musí sa vziať do úvahy, že pacienti s GIST môžu mať v pečeni metastázy, ktoré môžu spôsobiť zhoršenie funkcie pečene.

Pri imatinibe sa pozorovali prípady poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene a nekrózy pečene. Pri kombinovaní imatinibu s režimami vysokých dávok chemoterapie sa pozorovalo zvýšenie závažných reakcií pečene. Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať v prípade, keď sa imatinib kombinuje s režimami chemoterapie, o ktorých je tiež známe, že sa spájajú s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 4.8).

Zadržiavanie tekutiny

Závažné zadržiavanie tekutiny (pleurálny výpotok, edém, pľúcny edém, ascites, povrchový edém) sa zaznamenalo u približne 2,5% pacientov s novodiagnostikovanou CML užívajúcich Glivec. Preto sa naliehavo odporúča pravidelne kontrolovať hmotnosť pacientov. Neočakávané rýchle zvýšenie hmotnosti sa má dôsledne vyšetriť a ak je to potrebné, má sa začať s primeranou podpornou starostlivosťou a liečebnými opatreniami. V klinických skúšaníach bol zvýšený výskyt týchto udalostí u starších ľudí a pacientov s ochorením srdca v anamnéze. Preto sa má postupovať opatrne u pacientov s poruchou funkcie srdca.

Pacienti s ochorením srdca

Pacientov s ochorením srdca, rizikovými faktormi pre zlyhanie srdca alebo zlyhaním obličiek v anamnéze je potrebné starostlivo sledovať a každého pacienta s príznakmi alebo prejavmi poukazujúcimi na zlyhanie srdca alebo obličiek je potrebné vyšetriť a liečiť.

U pacientov s hypereozinofilným syndrómom (HES) s okultnou infiltráciou myokardu bunkami HES sa pri začatí liečby imatinibom spájali ojedinelé prípady kardiogénneho šoku/poruchy funkcie ľavej komory s degranuláciou buniek HES. Po podaní systémových steroidov, opatreniach na podporu cirkulácie a dočasnom vysadení imatinibu bolo ochorenie podľa hlásení reverzibilné. Pretože pri imatinibe boli menej často hlásené nežiaduce účinky na srdce, má sa u pacientov s HES/CEL pred začatím liečby zvážiť dôkladné vyhodnotenie pomeru jej prínosu a rizika.

Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia s preskupeniami génu PDBF by sa mohli spájať s vysokými hladinami eozinofilov. Pred podaním imatinibu sa má preto zvážiť vyhodnotenie stavu kardiológom, echokardiografické vyšetrenie a stanovenie sérového troponínu u pacientov s HES/CEL a u pacientov s MDS/MPD spojenými s vysokými hladinami eozinofilov. Ak je niektorý nález abnormálny, má sa na začiatku liečby uvážiť sledovanie kardiológom a profylaktické použitie systémových steroidov (1-2 mg/kg) počas jedného až dvoch týždňov súčasne s imatinibom.

Gastrointestinálne krvácanie

V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenalo gastrointestinálne krvácanie aj krvácanie vo vnútri nádoru (pozri časť 4.8). Na základe dostupných údajov sa nezistili predisponujúce faktory (napr. veľkosť nádoru, lokalizácia nádoru, poruchy zrážania krvi), ktoré by u pacientov s GIST zvyšovali riziko niektorého z uvedených typov krvácania. Pretože zvýšená vaskularita a náchylnosť na krvácanie sú charakteristickou črtou a súčasťou klinického priebehu GIST, majú sa u všetkých pacientov používať štandardné postupy monitorovania a liečby krvácania.

Okrem toho bola po uvedení lieku na trh u pacientov s CML, ALL a inými ochoreniami (pozri časť 4.8) zaznamenaná gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE), zriedkavá príčina gastrointestinálneho krvácania. V prípade potreby sa má zvážiť ukončenie liečby Glivecom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Vzhľadom na možný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) sa pred začatím liečby Glivecom odporúča úprava klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom Glivec. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom Glivec, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fototoxicita

V dôsledku rizika fototoxicity spojenej s liečbou imatinibom sa má vyhnúť alebo minimalizovať vystavenie slnečnému žiareniu. Pacienti majú byť poučení použiť opatrenia ako ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor).

Trombotická mikroangiopatia

Inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Glivec (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Glivec vyskytnú laboratórne alebo klinické príznaky súvisiace s TMA, liečba sa má prerušiť a má sa uskutočniť dôkladné hodnotenie TMA, vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia anti-ADAMTS13 protilátok. Ak sú protilátky anti-ADAMTS13 zvýšené v spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, liečba Glivecom sa nemá obnoviť.

Laboratórne vyšetrenia

Počas liečby Glivecom sa musia pravidelne vykonávať kontroly kompletného krvného obrazu. Liečba Glivecom sa u pacientov s CML spájala s neutropéniou alebo trombocytopéniou. Výskyt týchto cytopénií však pravdepodobne súvisí s fázou liečeného ochorenia a je častejší u pacientov v akcelerovanej fáze CML alebo blastickej kríze ako u pacientov v chronickej fáze CML. Liečbu Glivecom možno prerušiť alebo možno znížiť dávku, ako sa odporúča v časti 4.2.

U pacientov, ktorí dostávajú Glivec, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza).

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným poklesom funkcie obličiek. Pred začatím liečby imatinibom je preto potrebné vyšetriť funkciu obličiek a dôkladne ju kontrolovať počas liečby, osobitnú pozornosť treba venovať pacientom vykazujúcim rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak sa zistí renálna dysfunkcia, je potrebné predpísať adekvátnu liečbu a starostlivosť v súlade so štandardnými klinickými postupmi.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepubertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V pozorovacej štúdii v pediatrickej populácii s CML sa po 12 a 24 mesiacoch liečby zaznamenal nezávisle na stave dospievania alebo pohlavia v dvoch menších podskupinách štatisticky významný pokles (avšak s nejasným klinickým významom) v skóre štandardnej odchýlky pre priemernú výšku. Podobné výsledky sa zaznamenali v pozorovacej štúdii v pediatrickej populácii s ALL. Počas liečby imatinibom sa odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu

Látky, ktoré inhibujú aktivitu izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (napr. inhibítory proteáz ako indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolové antimykotiká vrátane ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu; niektoré makrolidy ako erytromycín, klaritromycín a telitromycín), môžu spomaliť metabolizmus a zvýšiť koncentrácie imatinibu. Expozícia imatinibu sa významne zvýšila (priemerná hodnota C_{max} imatinibu vzrástla o 26% a AUC o 40%) u zdravých osôb, keď sa imatinib podal súčasne s jednorazovou dávkou ketokonazolu (inhibítora CYP3A4). Opatrnosť je potrebná pri podávaní Glivecu s inhibítormi triedy CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu

Látky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fosfenytoín, primidon alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný), môžu významne znížiť expozičnú dávku Glivecu a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Predchádzajúca liečba opakovaným podávaním 600 mg rifampicínu, po ktorej nasledovala jednorazová dávka 400 mg Glivecu, spôsobila pokles C_{max} o najmenej 54% a AUC_(0-∞) o najmenej 74% oproti zodpovedajúcim hodnotám bez liečby rifampicínom. Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s malígnymi gliómami liečených Glivecom počas užívania antiepileptík indukujúcich enzýmy (EIAED), napr. karbamazepínu, oxkarmazepínu a fenytoínu. Hodnota AUC imatinibu v plazme sa znížila o 73% v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali EIAED. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť Glivec

Imatinib zvyšuje priemernú hodnotu C_{max} simvastatínu (substrát CYP3A4) na 2-násobok a AUC na 3,5-násobok, čo poukazuje na inhibíciu CYP3A4 imatinibom. Preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní Glivecu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom a chinidínom). Glivec môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu iných liečiv metabolizovaných CYP3A4 (napr. triazolobenzodiazepíny, blokátory kalciových kanálov dihydropyridínového typu, niektoré inhibítory HMG-CoA-reduktázy, t.j. statíny atď.).

Pre známe zvýšené riziko krvácania spojené s použitím imatinibu (napr. hemorágie) majú pacienti, ktorí potrebujú antikoaguláciu, dostávať nízkomolekulový alebo štandardný heparín namiesto kumarínových derivátov, napr. warfarínu.

Glivec *in vitro* inhibuje aktivitu izoenzýmu CYP2D6 cytochrómu P450 v podobných koncentráciách, aké ovplyvňujú aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávke 400 mg dvakrát denne mal inhibičný účinok na metabolizmus metoprololu sprostredkovaný CYP2D6, so zvýšením C_{max} a AUC metoprololu približne o 23% (90% CI [1,16-1,30]). Úprava dávky sa nezdá byť potrebná, keď sa imatinib podáva súčasne so substrátmi CYP2D6, pri substrátoch CYP2D6 s úzkym terapeutickým oknom, ako je metoprolol, sa však odporúča opatrnosť. U pacientov liečených metoprololom sa má zvážiť klinické monitorovanie.

Glivec *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromol/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní Glivecu 400 mg a 1000 mg paracetamolu. Vyššie dávky Glivecu a paracetamolu sa nesledovali.

Preto je potrebná opatrnosť pri súčasnom používaní vysokých dávok Glivecu a paracetamolu.

U pacientov po tyreoidektómii, ktorí dostávajú levotyroxín, sa pri súčasnom podávaní Glivecu môže znížiť expozícia levotyroxínu v plazme (pozri časť 4.4). Preto sa odporúča opatrnosť. Mechanizmus pozorovanej interakcie však v súčasnosti nie je známy.

Klinické skúsenosti so súčasným podávaním Glivecu a chemoterapie sú u pacientov s Ph+ ALL (pozri časť 5.1), ale liekové interakcie medzi imatinibom a režimami chemoterapie nie sú uspokojivo opísané. Nežiaduce udalosti pri imatinibe, napr. hepatotoxicita, myelosupresia alebo iné, sa môžu zhoršiť a vyskytli sa správy o tom, že súčasné použitie s L-asparaginázou sa môže spájať so zvýšenou hepatotoxicitou (pozri časť 4.8). Preto použitie Glivecu v kombinácii vyžaduje mimoriadnu opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich Glivec zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie len známe potenciálne riziko pre plod. Glivec sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Dojčenie

Údaje o distribúcii imatinibu do ľudského mlieka sú obmedzené. Štúdie u dvoch dojčiacich žien ukázali, že imatinib aj jeho aktívny metabolit sa môžu distribuovať do ľudského mlieka. Stanovená hodnota pomeru v mlieku a plazme skúmaná u jednej pacientky bola 0,5 pre imatinib a 0,9 pre metabolit, čo naznačuje väčšiu distribúciu metabolitu do mlieka. Ak sa zväži kombinovaná koncentrácia imatinibu a metabolitu a maximálny denný príjem mlieka dojčatami, celková očakávaná expozícia by bola nízka (~10% terapeutickú dávku). Pretože účinky expozície dojčať a nízkym dávkam imatinibu nie sú známe, ženy počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana, hoci boli pozorované účinky na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich Glivec a jeho účinku na fertilitu a gametogézu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby Glivecom, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti sa majú upozorniť na možný výskyt nežiaducich účinkov počas liečby imatinibom, ako sú závraty, neostré videnie alebo somnolencia. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov v pokročilých štádiách malignít sa môže vyskytovať mnoho komplikovaných stavov, ktoré sťažujú stanovenie kauzality nežiaducich reakcií pre rôznorodosť príznakov súvisiacich so základným ochorením, progresiu základného ochorenia a súčasné podávanie početných liekov.

V klinických skúšaníach pri CML sa predčasné ukončenie liečby pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom pozorovalo u 2,4% novodiagnostikovaných pacientov, 4% pacientov v neskej chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom, 4% pacientov v akcelerovanej fáze po zlyhaní liečby interferónom a 5% pacientov v blastickej kríze po zlyhaní liečby interferónom. Pri GIST sa skúšaný liek vysadil pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u 4% pacientov.

Nežiaduce reakcie boli okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa vyskytlo u 7 (5%) pacientov krvácanie 3./4. stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (CTC), a to gastrointestinálne krvácanie (3 pacienti), krvácanie vo vnútri nádoru (3 pacienti), alebo oboje (1 pacient). Lokalizácia nádorov v gastrointestinálnom systéme mohla byť príčinou gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). Gastrointestinálne krvácanie alebo krvácanie vo vnútri nádoru môže byť vážne a niekedy smrteľné. Najčastejšie zaznamenané ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u oboch ochorení boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a exantém. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaníach a popísali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky Glivecu.

Keď sa imatinib kombinoval s vysokými dávkami chemoterapie u pacientov s Ph+ ALL, pozorovali sa prechodné toxické účinky na pečeň vo forme zvýšenia aminotransferáz a hyperbilirubinémie. S ohľadom na obmedzený súbor údajov o bezpečnosti boli doteraz hlásené nežiaduce účinky u detí zhodné so známym bezpečnostným profilom u dospelých s Ph+ ALL. Hoci je bezpečnostná databáza detí s Ph+ALL limitovaná, neboli zaznamenané žiadne nové nežiaduce účinky.

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a rýchle zvýšenie hmotnosti s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako „zadržovanie tekutiny“. Tieto reakcie sa zvyčajne dajú zvládnuť dočasným vysadením Glivecu a podávaním diuretik a inými vhodnými podpornými opatreniami. Niektoré z týchto reakcií však môžu byť závažné alebo ohrozujúce život a niekoľko pacientov v blastickej kríze zomrelo po komplikovanom klinickom obraze pleurálneho výpotku, kongestívneho zlyhania srdca a zlyhania obličiek. V pediatrických klinických skúšaníach sa nezistili žiadne osobitné údaje týkajúce sa bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali častejšie ako len v ojedinelých prípadoch, sa uvádzajú ďalej podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí frekvencie, najčastejšie ako prvé.

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé:</i>	Hubová infekcia
<i>Neznáme:</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé:</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Neutropénia, trombocytopenia, anémia
<i>Časté:</i>	Pancytopenia, febrilná neutropénia
<i>Menej časté:</i>	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
<i>Zriedkavé:</i>	Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexia
<i>Menej časté:</i>	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
<i>Zriedkavé:</i>	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
<i>Časté:</i>	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Depresia, zníženie libida, úzkosť
<i>Zriedkavé:</i>	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Bolesť hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
<i>Menej časté:</i>	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie vnútroľbkového tlaku, kŕče, neuritída zrkovitého nervu
<i>Neznáme:</i>	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Edém mihalnice, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrkovitej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
<i>Neznáme:</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Návaly tepla, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza, embolus*

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhávanie ^{11*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, reakcie z fotosenzitivity
<i>Menej časté:</i>	Pľuzgierovitý exantém, zmliaždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie, panikulitída ¹²
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), pemfigus*
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erytro dyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, pseudoporphyria*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové kŕče, bolesti kostry a svalstva vrátane myalgie ⁹ , artralgie a bolesti kostí ¹⁰
<i>Časté:</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov, osteonekróza*
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematuria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhávanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menorágia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

* Tieto typy reakcií boli zaznamenané najmä na základe skúseností s Glivecom po jeho uvedení na trh. Zahŕňajú spontánne hlásenia o prípadoch ako aj závažné nežiaduce udalosti z prebiehajúcich klinických skúšaní, programov pre rozšírený prístup k liečbe, klinicko-farmakologických štúdií a výskumných skúšaní v neschválených indikáciach. Pretože sú uvedené reakcie hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii imatinibu.

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolesť svalov a kostí počas liečby imatinibom alebo po jej ukončení sa pozorovala po uvedení lieku na trh.
- 10 Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
- 11 Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.
- 12 Vráťane nodózneho erytému.

Odchýlky laboratórných hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopenia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinické skúšanie fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastickéj kríze a akcelerovanej fáze (59–64% neutropénií a 44–63% trombocytopenií) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7% neutropénií a 8,9% trombocytopenií). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) u 3,6% pacientov a trombocytopenie (počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$) u menej ako 1% pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby Glivecom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby. U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupeň cytopénií vrátane neutropénie, trombocytopenie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

V klinickom skúšaní u pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenala anémia 3. stupňa v 5,4% a 4. stupňa v 0,7% prípadov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním vo vnútri nádoru aspoň u niektorých z týchto pacientov. Neutropénia 3. stupňa sa pozorovala u 7,5% a 4. stupňa u 2,7% pacientov, trombocytopenia 3. stupňa u 0,7% pacientov. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopenia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

Závažné zvýšenie aminotransferáz (< 5%) alebo bilirubínu (< 1%) sa pozorovalo u pacientov s CML a zvyčajne sa zvládlo znížením dávky alebo prerušením liečby (medián trvania týchto epizód bol približne 1 týždeň). Liečba sa musela trvalo ukončiť pre odchýlky pečenej laboratórnych testov u menej ako 1% pacientov s CML. U pacientov s GIST (klinické skúšanie B2222) sa pozorovalo zvýšenie ALT (alanínaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 6,8% a zvýšenie AST (aspartátaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 4,8% pacientov. Bilirubín sa zvýšil u menej ako 3% pacientov.

Vyskytli sa prípady cytolytickej a cholestatickej hepatitídy a zlyhania pečene, ktoré sa niekedy skončili smrťou, vrátane jedného pacienta po užití vysokej dávky paracetamolu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dávkami vyššími ako odporúčaná terapeutická dávka sú obmedzené. Ojedinelé prípady predávkovania Glivecu boli hlásené spontánne a v literatúre. V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledujúce udalosti:

Dospelí

1200 až 1600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopenia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1800 až 3200 mg (až 3200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

8 až 10 g (jednorazová dávka): Bolo hlásené vracanie a bolesť žalúdka a čriev.

Pediatrická populácia

U jedného 3-ročného chlapca sa po jednorazovej dávke 400 mg vyskytlo vracanie, hnačka a anorexia a u ďalšieho 3-ročného chlapca po jednorazovej dávke 980 mg došlo k zníženiu počtu leukocytov a hnačke.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA01

Mechanizmus účinku

Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy s malou molekulou, ktorý účinne inhibuje aktivitu bcr-abl-tyrozínkinázy (TK), ako aj niekoľkých TK receptorov: Kit, receptor rastového faktora kmeňových buniek (SCF) kódovaný protoonkogénom c-Kit, receptory diskoidínovej domény (DDR1 a DDR2), receptor faktora stimulujúceho kolónie (CSF-1R) a receptory doštičkového rastového faktora alfa a beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib môže tiež inhibovať procesy v bunke, ktoré sú sprostredkované aktiváciou týchto kinázových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy, ktorý účinne inhibuje bcr-abl-tyrozínkinázu *in vitro*, na bunkovej úrovni a *in vivo*. Látka selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línii s pozitívou bcr-abl, ako aj čerstvých leukemických buniek od pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia a od pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL).

Zlúčenina vykazuje protinádorovú účinnosť v monoterapii *in vivo* na zvieracích modeloch pri použití nádorových buniek s pozitívou bcr-abl.

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R, a receptora faktora kmeňových buniek (SCF), c-Kit, a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF a SCF. Imatinib inhibuje *in vitro* proliferáciu a indukuje apoptózu buniek gastrointestinálnych strómových nádorov (GIST), ktoré vykazujú aktivujúcu mutáciu *kit*. Konštitutívna aktivácia proteíntyrozínkináz receptora PDGF alebo abl ako dôsledok spojenia s rôznymi partnerskými bielkovinami alebo konštitutívna tvorba PDGF sa preukázali v patogenéze MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizáciu a proliferáciu buniek stimulovaných disregulovanou aktivitou kináz PDGFR a abl.

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

Účinnosť Glivecu sa zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie. Okrem novodiagnostikovanej chronickej fázy CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť, ako je zmiernenie symptómov súvisiacich s ochorením alebo predĺženie prežívania.

Tri veľké, medzinárodné, otvorené, nekontrolované klinické skúšania fázy II sa vykonali s pacientmi s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v pokročilej, blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia, inými Ph+ leukémiami, alebo s CML v chronickej fáze po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferónom alfa (IFN). Vykonalo sa jedno veľké, otvorené, multicentrické, medzinárodné, randomizované klinické skúšanie fázy III s pacientmi s novodiagnostikovanou Ph+ CML. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II.

Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38–40% pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 10–12% pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

Novodiagnostikovaná chronická fáza

Toto klinické skúšanie fázy III u dospelých pacientov porovnávalo liečbu buď samotným Glivecom, alebo kombináciou interferónu alfa (IFN) a cytarabínu (Ara-C). Pacientom s nedostatočnou odpoveďou (nedostatočná kompletná hematologická odpoveď (CHR) po 6 mesiacoch, zvyšovanie WBC, žiadna veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) po 24 mesiacoch), stratou odpovede (strata CHR alebo MCyR) alebo so závažnou neznášanlivosťou liečby sa umožnil prechod do skupiny alternatívnej liečby. V skupine Glivecu pacienti dostávali dávku 400 mg denne. V skupine IFN dostávali pacienti cieľovú dávku IFN 5 mil. IU/m²/deň subkutánne v kombinácii s Ara-C 20 mg/m²/deň subkutánne počas 10 dní v mesiaci.

Celkovo bolo randomizovaných 1 106 pacientov, 553 do každej skupiny. Východiskové hodnoty boli medzi oboma skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 51 rokov (rozmedzie 18–70 rokov), 21,9% pacientov bolo vo veku ≥ 60 rokov. 59% boli muži, 41% ženy; 89,9% pacientov bolo bielych a 4,7% čiernych. Sedem rokov po zaradení posledného pacienta bol medián trvania liečby prvej línie 82 mesiacov v skupine Glivecu a 8 mesiacov v skupine IFN. Medián trvania liečby Glivecom ako druhej línie bol 64 mesiacov. Celkovo sa pacientom, ktorí dostávali Glivec ako liečbu prvej línie, podávala priemerná denná dávka 406 ± 76 mg. Primárnym koncovým bodom pre hodnotenie účinnosti v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie. Progresia bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich udalostí: progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy, smrť, strata CHR alebo MCyR, alebo u pacientov, ktorí nedosiahli CHR, zvýšenie WBC napriek primeraným terapeutickým opatreniam. Hlavné sekundárne koncové body boli veľká cytogenetická odpoveď, hematologická odpoveď, molekulárna odpoveď (vyhodnotenie minimálneho zvyškového ochorenia), čas do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy a prežívanie. Údaje o dosiahnutej odpovedi sú v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 Odpoveď pri novodiagnostikovanej CML (údaje po 84 mesiacoch)

	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
(Najlepší stupeň odpovede)		
Hematologická odpoveď		
Podiel CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Cytogenetická odpoveď		
Veľká odpoveď n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Kompletná CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Čiastočná CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulárna odpoveď**		
Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veľká odpoveď po 24 mesiacoch (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov test		
** percentuálne podiely molekulárnej odpovede sú založené na dostupných vzorkách		
Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): WBC < 10 x 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie		
Kritériá cytogenetickej odpovede: kompletná (0% Ph+ metafáz), čiastočná (1–35%), malá (36–65%) alebo minimálna (66–95%). Veľká odpoveď (0–35%) zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede.		
Kritériá veľkej molekulárnej odpovede: v periférnej krvi zníženie množstva transkriptov Bcr-Abl ≥ 3 logaritmy (namerané pomocou PCR stanovenia reverznej transkriptázy v reálnom čase) oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.		

Miera kompletnej hematologickej odpovede, veľkej cytogenetickej odpovede a kompletnej cytogenetickej odpovede pri liečbe prvej línie sa odhadla pomocou metódy Kaplan-Meiera, pri ktorej pacienti bez odpovede na liečbu boli vylúčení v čase posledného vyšetrenia. Odhadované kumulatívne počty odpovedí pri liečbe prvej línie Glivecom stanovené touto metódou sa zlepšili od 12 mesiacov liečby do 84 mesiacov liečby nasledovným spôsobom: CHR z 96,4% na 98,4% a CCyR zo 69,5% na 87,2%.

Pri 7 rokoch následného sledovania bolo v skupine Glivecu 93 (16,8%) príhod progresie: 37 (6,7%) zahŕňalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickej krízy, 31 (5,6%) stratu MCyR, 15 (2,7%) stratu CHR alebo zvýšenie počtu WBC a 10 (1,8%) úmrtí nesúvisiacich s CML. Naproti tomu v skupine IFN+Ara-C bolo 165 (29,8%) príhod, z ktorých 130 sa vyskytlo počas liečby prvej línie IFN+Ara-C.

Odhadovaný podiel pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy po 84 mesiacoch bol významne vyšší v skupine Glivecu v porovnaní so skupinou IFN (92,5% oproti 85,1%, $p < 0,001$). Ročný výskyt progresií do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy sa znižoval s trvaním liečby a dosahoval menej ako 1% ročne vo štvrtom a piatom roku. Odhadovaný podiel prežívania bez progresie po 84 mesiacoch bol 81,2% v skupine Glivecu a 60,6% v kontrolnej skupine ($p < 0,001$). Ročné počty progresií akéhokoľvek typu pri Glivecu časom tiež klesali.

Celkovo zomrelo 71 (12,8%) pacientov v skupine Glivecu a 85 (15,4%) v skupine IFN+Ara-C. Po 84 mesiacoch je odhadované celkové prežívanie 86,4% (83, 90) oproti 83,3% (80, 87) v randomizovaných skupinách Glivecu a IFN+Ara-C ($p = 0,073$, log-rank test). Tento parameter času-do-príhody je veľmi ovplyvnený vysokým počtom zmeny liečby z IFN+Ara-C na Glivec. Účinok liečby Glivecom na prežívanie v chronickej fáze novodiagnostikovanej CML sa ďalej skúmal v retrospektívnej analýze vyššie uvedených údajov o Glivecu spolu s primárnymi údajmi z ďalšieho klinického skúšania fázy III, v ktorom sa použili IFN+Ara-C ($n = 325$) v rovnakom režime. V tejto retrospektívnej analýze sa preukázalo, že Glivec je lepší ako IFN+Ara-C vzhľadom na celkové prežívanie ($p < 0,001$); počas 42 mesiacov zomrelo 47 (8,5%) pacientov liečených Glivecom a 63 (19,4%) pacientov liečených IFN+Ara-C.

Stupeň cytogenetickej odpovede a molekulárnej odpovede mal jednoznačný vplyv na dlhodobé výsledky u pacientov liečených Glivecom. Zatiaľ čo odhadovaných 96% (93%) pacientov s CCyR (PCyR) po 12 mesiacoch nemalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickej krízy po 84 mesiacoch, len 81% pacientov bez MCyR po 12 mesiacoch nemalo progresiu do pokročilej CML po 84 mesiacoch ($p < 0,001$ celkovo, $p = 0,25$ medzi CCyR a PCyR). U pacientov so znížením množstva transkriptov Bcr-Abl o najmenej 3 logaritmy po 12 mesiacoch bola pravdepodobnosť 99%, že zostanú bez progresie do akcelerovanej fázy/blastickej krízy po 84 mesiacoch. Nálezy boli podobné v analýze po 18 mesiacoch ako hraničnej hodnote.

V tomto klinickom skúšaní boli povolené zvýšenia dávky zo 400 mg denne na 600 mg denne, potom zo 600 mg denne na 800 mg denne. Po 42 mesiacoch následného sledovania došlo u 11 pacientov k potvrdenej strate (v priebehu 4 týždňov) cytogenetickej odpovede. Z týchto 11 pacientov sa zvýšila dávka až na 800 mg denne u 4 pacientov, z ktorých 2 znovu dosiahli cytogenetickú odpoveď (1 čiastočnú a 1 kompletnú, pričom tento pacient dosiahol aj molekulárnu odpoveď), zatiaľ čo u 7 pacientov, u ktorých sa nezvýšila dávka, iba jeden znovu dosiahol kompletnú cytogenetickú odpoveď. Percentuálna hodnota niekktorých nežiaducich reakcií bola vyššia u 40 pacientov, ktorým sa dávka zvýšila na 800 mg denne v porovnaní s populáciou pacientov pred zvýšením dávky ($n = 551$). K častejším nežiaducim reakciám patrili gastrointestinálne krvácania, konjunktivitída a zvýšenie aminotransferáz alebo bilirubínu. Iné nežiaduce reakcie boli hlásené s nižším alebo rovnakým výskytom.

Chronická fáza, zlyhanie interferónu

532 dospelých pacientov sa liečilo začiatočnou dávkou 400 mg. Pacienti sa rozdelili do troch hlavných kategórií: hematologické zlyhanie (29%), cytogenetické zlyhanie (35%), alebo neznášanlivosť interferónu (36%). Pacienti predtým dostávali liečbu IFN s mediánom trvania 14 mesiacov v dávkach $\geq 25 \times 10^6$ IU/týždeň a všetci boli v neskorej chronickej fáze s mediánom času od stanovenia diagnózy 32 mesiacov. Primárnou premennou účinnosti v tomto klinickom skúšaní bol stupeň veľkej cytogenetickej odpovede (kompletnej a čiastočnej odpovede, 0 až 35% Ph+ metafáz v kostnej dreni).

V tomto klinickom skúšaní sa u 65% pacientov dosiahla veľká cytogenetická odpoveď, ktorá bola kompletná u 53% (potvrdená u 43%) pacientov (Tabuľka 3). Kompletná hematologická odpoveď sa dosiahla u 95% pacientov.

Akcelerovaná fáza

Zaradených bolo 235 dospelých pacientov v akcelerovanej fáze ochorenia. Prvých 77 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 158 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie (t.j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. Potvrdená hematologická odpoveď sa dosiahla u 71,5% pacientov (Tabuľka 3). Dôležité je, že 27,7% pacientov dosiahlo aj veľkú cytogenetickú odpoveď, ktorá bola kompletná u 20,4% (potvrdená u 16%) pacientov. U pacientov liečených dávkou 600 mg je súčasný odhad mediánu prežívania bez progresie ochorenia 22,9 a celkového prežívania 42,5 mesiacov.

Myeloidná blastická kríza

Zaradených bolo 260 pacientov v myeloidnej blastickej kríze. 95 (37%) z nich dostalo predtým chemoterapiu ako liečbu buď akcelerovanej fázy, alebo blastickej krízy („predliečení pacienti“), zatiaľ čo 165 (63%) liečbu nedostalo („neliečení pacienti“). Prvých 37 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 223 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy CML, pri čom sa použili rovnaké kritériá ako v klinickom skúšaní pri akcelerovanej fáze. V tomto klinickom skúšaní sa u 31% pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36% u predtým neliečených pacientov a 22% u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33%) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16%, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

Lymfoidná blastická kríza

Do klinických skúšaní fázy I bol zaradený obmedzený počet pacientov ($n=10$). Podiel hematologickej odpovede bol 70% a jej trvanie 2–3 mesiace.

Tabuľka 3 Odpoveď u dospelých s CML v klinických skúšaníach

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37 mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN (n=532)	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5 mesiacoch Akcelerovaná fáza (n=235)	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38 mesiacoch Myeloidná blastická kríza (n=260)
	% pacientov (CI _{95%})		
Hematologická odpoveď ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	95%	42%	8%
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	Nedá sa použiť	12%	5%
Návrat do chronickej fázy (RTC)	Nedá sa použiť	17%	18%
Veľká cytogenetická odpoveď ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Čiastočná	12%	7%	8%
<p>¹ Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): CHR: klinické skúšanie 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, trombocyty < 450 x 10⁹/l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie] a klinické skúšania 0102 a 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocyty ≥ 100 x 10⁹/l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5% a žiadne extramedulárne postihnutie] NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l (len klinické skúšanie 0102 a 0109) RTC: blasty v BM a PB < 15%, blasty+promyelocyty v BM a PB < 30%, bazofily v PB < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene (len klinické skúšania 0102 a 0109) BM = kostná dreň, PB = periférna krv</p> <p>² Kritériá cytogenetickej odpovede: Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0% Ph+ metafáz), čiastočné (1–35%)</p> <p>³ Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatčom vyšetrení kostnej drene.</p>			

Pediatriká populácia

Celkovo bolo zaradených 26 pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov buď s CML v chronickej fáze (n=11), alebo s CML v blastickej kríze alebo s Ph+ akútnymi leukémiami (n=15) do klinického skúšania fázy I so stupňujúcim sa dávkovaním. Bola to skupina intenzívne predliečených pacientov, z ktorých predtým 46% dostalo transplantáciu kostnej drene (BMT) a 73% kombinovanú chemoterapiu. Pacienti dostávali Glivec v dávke 260 mg/m²/deň (n=5), 340 mg/m²/deň (n=9), 440 mg/m²/deň (n=7) a 570 mg/m²/deň (n=5). Z deviatich pacientov v chronickej fáze CML, u ktorých sú dostupné cytogenetické údaje, dosiahli štyria (44%) kompletnú a traja (33%) čiastočnú cytogenetickú odpoveď, s podielom MCyR 77%.

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával Glivec v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušenia, ak neboli prítomné toxické príznaky obmedzujúce dávku. Liečba Glivecom vyvoláva rýchlu odpoveď u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML, s CHR 78% po 8 týždňoch liečby. Vysoký stupeň CHR sprevádza vývoj kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) dosahujúcej 65%, ktorá je porovnateľná s výsledkami pozorovanými u dospelých. Navyše sa u 16% pozorovala čiastočná cytogenetická odpoveď (PCyR) s MCyR 81%. U väčšiny pacientov, ktorí dosiahli CCyR, sa vyvinula CCyR medzi 3. a 10. mesiacom, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera bol 5,6 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Glivec u všetkých vekových podskupín detí a dospievajúcich s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (translokácia bcr-abl) (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

Novodiagnostikovaná Ph+ ALL

V kontrolovanom klinickom skúšaní (ADE10) porovnávajúcom imatinib a indukčnú chemoterapiu u 55 novodiagnostikovaných pacientov vo veku 55 rokov a viac sa pri imatinibe podanom ako monoterapii dosiahol významne vyšší podiel kompletnej hematologickej odpovede ako pri chemoterapii (96,3% oproti 50%; p=0,0001). Keď sa imatinib podal ako záchranná liečba pacientom, ktorí nereagovali alebo slabo reagovali na chemoterapiu, dosiahla sa kompletná hematologická odpoveď u 9 (81,8%) z 11 pacientov. Tento klinický účinok sa spájal s väčším poklesom transkriptov bcr-abl u pacientov liečených imatinibom oproti skupine liečených chemoterapiou po 2 týždňoch liečby (p=0,02). Všetci pacienti dostávali po začatí liečby imatinib a konsolidačnú chemoterapiu (pozri Tabuľku 4) a hladiny transkriptov bcr-abl boli po 8 týždňoch rovnaké v oboch skupinách. Ako sa očakávalo vzhľadom na usporiadanie klinického skúšania, nepozoroval sa rozdiel v trvaní remisie, prežívaní bez ochorenia alebo celkovom prežívaní, hoci pacienti s kompletnou molekulárnou odpoveďou a pretrvávajúcim minimálnym zvyškovým ochorením mali lepšie výsledky z hľadiska trvania remisie (p=0,01) aj prežívania bez ochorenia (p=0,02).

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických skúšaniach (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri Tabuľku 4) sa dosiahol podiel kompletnej hematologickej odpovede 93% (147 zo 158 vyhodnotiteľných pacientov) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 90% (19 z 21 vyhodnotiteľných pacientov). Podiel kompletnej molekulárnej odpovede bol 48% (49 zo 102 vyhodnotiteľných pacientov). Prežívanie bez ochorenia (DFS) a celkové prežívanie (OS) konštantne prekračovali 1 rok a boli lepšie ako historická kontrola (DFS p<0,001; OS p<0,0001) v dvoch klinických skúšaniach (AJP01 a AUS01).

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22-25, 29-32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1-20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; Prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; Mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; Metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinické skúšanie ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; Daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6-7, 13-14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26-46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; Vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Klinické skúšanie AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1; Daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-3; Vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; Prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1; Prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5

Klinické skúšanie AUS01

Indukčno-konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1-3; Vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11; Doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4; DEX 40 mg/deň v dňoch 1-4 a 11-14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (celkovo 8 cyklov)
Udržiavacia liečba	VCR 2 mg i.v. každý mesiac počas 13 mesiacov; Prednizolón 200 mg perorálne, 5 dní v mesiaci počas 13 mesiacov
Všetky režimy liečby zahŕňajú podanie steroidov na profylaxiu CNS.	
Ara-C: cytozínarabinozid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametazón; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurín; VM26: tenipozid; VCR: vinkristín; IDA: idarubicín; i.v.: intravenózne	

Pediatrická populácia

V štúdií I2301 - otvorenom, multicentrickom, sekvenčne kohortnom, nerandomizovanom klinickom skúšaní fázy III bolo celkovo zaradených 93 detských, dospelých a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení Glivecom (340 mg/m²/deň) v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou po indukčnej liečbe. Glivec sa podával striedavo v kohortách 1-5, s predlžovaním dĺžky liečby a skorším nástupom liečby od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba Glivecom (najdlhšie trvanie liečby s nepretržitým denným dávkovaním Glivecu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozície Glivecu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n=50) zlepšili v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n=120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez Glivecu 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) (69,6% oproti 31,6%). Odhadované 4-ročné celkové prežívanie (OS) u pacientov v kohorte 5 bolo 83,6% v porovnaní s 44,8% u historických kontrolných prípadov. 20 z 50 (40%) pacientov v kohorte 5 dostalo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Tabuľka 5 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom v štúdií I2301

Konsolidačný blok 1 (3 týždne)	VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dávka q3h, x 8 dávok/deň, i.v.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 6-15 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Metotrexát i.t. (upravený podľa veku): IBA deň 1 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 8, 15
Konsolidačný blok 2 (3 týždne)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): deň 1 ARA-C (3 g/m ² /dávka q 12 h x 4, i.v.): dni 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 4-13 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire
Reindukčný blok 1 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21

Intenzifikačný blok 1 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16, a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): deň 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1–4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1.deň v 5.cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
---	--

G-CSF = faktor stimulujúci kolónie granulocytov, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, i.v. = intravenózne, s.c. = subkutánne, i.t. = intratekálne, p.o. = perorálne, i.m. = intramuskulárne, ARA-C = cytarabín, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristín, DEX = dexametazón, DAUN = daunorubicín, 6-MP = 6-merkaptopurín, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA= 2-merkaptotán sulfonát sodný, iii= alebo pokiaľ hladiny MTX sú pod úrovňou < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodín, Gy= Gray

Štúdia AIT07 bolo multicentrické, otvorené, randomizované skúšanie fázy II/III, ktoré zahŕňalo 128 pacientov (1 až < 18 rokov) liečených imatinibom v kombinácii s chemoterapiou. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie sa zdajú byť v zhode s bezpečnostným profilom imatinibu u pacientov s Ph+ ALL.

Relaps/refraktérna Ph+ ALL

Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotiteľnou odpoveďou sa dosiahol podiel hematologickej odpovede 30% (9% kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 23%. (Treba vziať do úvahy, že 353 zo 411 pacientov bolo liečených v programe rozšíreného prístupu k liečbe bez získania údajov o primárnej odpovedi.) Medián času do progresie v celej populácii 411 pacientov s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje boli podobné pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov.

Klinické skúšania pri MDS/MPD

Skúsenosti s Glivecom v tejto indikácii sú veľmi obmedzené a zakladajú sa na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede. Nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinický prínos alebo predĺžené prežívanie. V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval Glivec u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia proteínyrozinkínázami Abl, Kit alebo PDGFR. Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 7 pacientov s MDS/MPD, ktorí dostávali 400 mg Glivecu denne. U troch pacientov sa dosiahla kompletná hematologická odpoveď (CHR) a jeden pacient mal čiastočnú hematologickú odpoveď (PHR). V čase pôvodnej analýzy sa u troch zo štyroch pacientov so zistenými preskupeniami génu PDGFR vyvinula hematologická odpoveď (2 CHR a 1 PHR). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 20 do 72 rokov.

U pacientov s myeloproliferatívnymi neoplazmami a s preskupením génu PDGFR- β, ktorí boli liečení Glivecom, sa za účelom zberu dlhodobých údajov o bezpečnosti a účinnosti vykonal observačný register (štúdia L2401). 23 pacientov zaradených v registri užilo Glivec s mediánom dennej dávky 264 mg (rozsah 100 až 400 mg) a s mediánom trvania 7,2 rokov (rozsah 0,1 až 12,7 rokov). Z ohľadom na observačný charakter registra boli hematologické, cytogeneticke a molekulárne údaje k hodnoteniu dostupné u 22, 9 a 17 z 23 zaradených pacientov, v uvedenom poradí. Za konzervatívneho predpokladu, že pacienti s chýbajúcimi údajmi nemali odpoveď na liečbu, sa CHR pozorovala u 20 z 23 (87 %) pacientov, CCyR u 9 z 23 (39,1 %) pacientov a MR u 11 z 23 (47,8 %) pacientov v uvedenom poradí. Ak by sa miera odpovede započítala u pacientov s aspoň jedným platným hodnotením, miera odpovede pre CHR, CCyR a MR bola 20 z 22 (90,9 %), 9 z 9 (100 %) a 11 zo 17 (64,7 %) v uvedenom poradí.

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. Dvadsaťjeden pacientov dostávalo 400 mg Glivecu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov ukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32-38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Medián podávania Glivecu týmto pacientom bol 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR; u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúzných transkriptov stanovených prostredníctvom RT-PCR. Medián zachovania hematologickej odpovede bol 49 mesiacov (rozmedzie 19-60) a cytogenetickej odpovede 47 mesiacov (rozmedzie 16-59). Celkové prežívanie je 65 mesiacov od stanovenia diagnózy (rozmedzie 25-234). Podávanie Glivecu pacientom bez génovej translokácie spravidla neprináša žiadne zlepšenie.

U pediatrických pacientov s MDS/MPD nie sú kontrolované klinické skúšania. V 4 publikáciách boli správy o 5 pacientoch s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 3 mesiacov do 4 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 92,5 do 340 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, cytogenetickú odpoveď a/alebo klinickú odpoveď.

Klinické skúšania pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval Glivec u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s proteínytyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg Glivecu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo Glivec v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitívita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitívou fúznej kinázy FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotené v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13-67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

U pediatrických pacientov s HES/CEL nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 3 pacientoch s HES a CEL spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 16 rokov a imatinib sa im podával v dávke 300 mg/m² denne alebo v dávkach od 200 do 400 mg denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, kompletnú cytogenetickú odpoveď a/alebo kompletnú molekulárnu odpoveď.

Klinické skúšania pri neresekovateľnom a/alebo metastazujúcom GIST

Vykonalo sa jedno otvorené, randomizované, nekontrolované medzinárodné klinické skúšanie 2. fázy s pacientmi s neresekovateľnými alebo metastazujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (GIST). V tomto skúšaní bolo zaradených a randomizovaných 147 pacientov, ktorí dostávali perorálne dávky buď 400 mg, alebo 600 mg raz denne počas až 36 mesiacov. Títo pacienti boli vo veku od 18 do 83 rokov a ich ochorenie bolo diagnostikované ako malígný neresekovateľný a/alebo metastazujúci GIST s pozitívou Kit. Imunohistochemické vyšetrenie sa rutinne vykonávalo s protilátkou proti Kit (A-4502, králičie polyklonálne antisérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) analýzou komplexom avidín-biotín-peroxidáza po izolovaní antigénu.

Primárny dôkaz účinnosti sa zakladal na stupni objektívnej odpovede. Nádory museli byť merateľné aspoň v jednom mieste ochorenia a definícia odpovede zodpovedala kritériám Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Najlepšia odpoveď nádoru v klinickom skúšaní STIB2222 (GIST)

Najlepšia odpoveď	Všetky dávky (n=147)
	n (%)
Kompletná odpoveď	1 (0,7)
Čiastočná odpoveď	98 (66,7)
Stabilizované ochorenie	23 (15,6)
Progredujúce ochorenie	18 (12,2)
Nevyhodnotiteľná	5 (3,4)
Neznáma	2 (1,4)

Medzi obidvoma skupinami neboli rozdiely v stupni odpovede. Významný počet pacientov, ktorí mali v čase predbežnej analýzy stabilizované ochorenie, dosiahol čiastočnú odpoveď pri dlhšej liečbe (medián následného sledovania 31 mesiacov). Medián času do odpovede bol 13 týždňov (95% CI 12–23). Medián času do zlyhania liečby u pacientov s odpoveďou bol 122 týždňov (95% CI 106–147), zatiaľ čo u celkovej populácie v klinickom skúšaní to bolo 84 týždňov (95% CI 71–109). Medián celkového prežívania sa nedosiahol. Odhad prežívania podľa Kaplan-Meiera po 36 mesiacoch následného sledovania je 68%.

V dvoch klinických skúšaní (skúšanie B2222 a skúšanie medzi skupinami S0033) sa zvýšila denná dávka Glivecu na 800 mg u pacientov s progresiou pri nižších denných dávkach 400 mg alebo 600 mg. Denná dávka sa zvýšila na 800 mg u celkove 103 pacientov; po zvýšení dávky 6 pacientov dosiahlo čiastočnú odpoveď a 21 stabilizáciu ich ochorenia pri celkovej klinickej prospešnosti 26%. Podľa dostupných údajov o bezpečnosti sa zdá, že zvýšenie dávky na 800 mg denne u pacientov s progresiou pri nižších dávkach 400 mg alebo 600 mg denne neovplyvňuje bezpečnostný profil Glivecu.

Klinické skúšania adjuvantnej liečby GIST

Glivec v adjuvantnom použití sa skúmal v multicentrickom, dvojito zaslepenom, dlhodobom klinickom skúšaní fázy III kontrolovanom placebom (Z9001), do ktorého bolo zaradených 773 pacientov. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 18 do 91 rokov. Zaradení boli pacienti, ktorí mali histologickú diagnózu primárneho GIST s expresiou bielkoviny Kit potvrdenou imunochemicky a veľkosť nádoru bola ≥ 3 cm v najväčšom rozmere, s kompletnou hrubou resekciou primárneho GIST v období 14-70 dní pred registráciou. Po resekcii primárneho GIST boli pacienti randomizovaní do jednej z dvoch skupín: Glivec 400 mg/deň, alebo zodpovedajúce placebo počas jedného roka.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Glivec významne predĺžil RFS, 75% pacientov bolo bez recidívy po 38 mesiacoch v skupine Glivecu v porovnaní s 20 mesiacmi v skupine placebo (95% CI, [30 - neodhadnuteľné] a [14 - neodhadnuteľné] v uvedenom poradí); (pomer rizika = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Po jednom roku bolo celkové RFS významne lepšie pri Glivecu (97,7%) v porovnaní s placebom (82,3%), ($p < 0,0001$). Riziko recidívy sa tak znížilo približne o 89% v porovnaní s placebom (pomer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Riziko recidívy po chirurgickom zákroku u pacientov s primárnym GIST sa retrospektívne vyhodnotilo na základe nasledujúcich prognostických faktorov: veľkosť nádoru, mitotický index, miesto výskytu nádoru. Údaje o mitotickom indexe boli dostupné u 556 zo 713 pacientov populácie určenej na liečbu (ITT). Výsledky analýz podskupín podľa klasifikácie rizika United States National Institutes of Health (NIH) a Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) sú uvedené v Tabuľke 7.

Žiadny prínos sa nepozoroval v skupinách s nízkym a veľmi nízkym rizikom. Nepozoroval sa prínos vzhľadom na celkové prežívanie.

Tabuľka 7 Zhrnutie analýz RFS v klinickom skúšaní Z9001 podľa klasifikácie rizika NIH a AFIP

Kritériá rizika	Miera rizika	% pacientov	Počet udalostí / počet pacientov Glivec oproti placebo	Celkový pomer rizika (95%CI)*	Podiel RFS (%)	
					12 mesiacov	24 mesiacov
					Glivec oproti placebo	Glivec oproti placebo
NIH	Nízka	29,5	0/86 oproti 2/90	N.E.	100 oproti 98,7	100 oproti 95,5
	Stredná	25,7	4/75 oproti 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 oproti 94,8	97,8 oproti 89,5
	Vysoká	44,8	21/140 oproti 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 oproti 64,0	80,7 oproti 46,6
AFIP	Veľmi nízka	20,7	0/52 oproti 2/63	N.E.	100 oproti 98,1	100 oproti 93,0
	Nízka	25,0	2/70 oproti 0/69	N.E.	100 oproti 100	97,8 oproti 100
	Stredne vysoká	24,6	2/70 oproti 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 oproti 90,8	97,9 oproti 73,3
	Vysoká	29,7	16/84 oproti 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 oproti 56,1	79,9 oproti 41,5

* Celé obdobie sledovania; N.E. – nemožno odhadnúť

V druhom multicentrickom otvorenom klinickom skúšaní fázy III (SSG XVIII/AIO) sa porovnávala liečba Glivecom 400 mg/deň trvajúca 12 mesiacov s liečbou trvajúcou 36 mesiacov u pacientov po chirurgickej resekcii GIST a s jedným z nasledujúcich kritérií: priemer nádoru > 5 cm a počet mitóz > 5/50 v zornom poli s vysokým rozlíšením (HPF); alebo priemer nádoru > 10 cm a akýkoľvek počet mitóz, alebo nádor akejkolvek veľkosti a počet mitóz > 10/50 HPF, alebo rozpad nádorov v peritoneálnej dutine. Celkovo 397 pacientov dalo súhlas a bolo randomizovaných v klinickom skúšaní (199 pacientov do skupiny 12 mesiacov a 198 pacientov do skupiny 36 mesiacov), medián veku bol 61 rokov (rozmedzie od 22 do 84 rokov). Medián času sledovania bol 54 mesiacov (od dátumu randomizácie do ukončenia zberu údajov), pri celkovo 83 mesiacoch medzi randomizáciou prvého pacienta a dátumom ukončenia zberu údajov.

Primárnym parametrom v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkolvek príčiny.

Liečba Glivecom trvajúca 36 mesiacov významne predĺžila RFS v porovnaní s 12 mesiacmi liečby Glivecom (s celkovým pomerom rizika (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Tabuľka 8, Obrázok 1).

Okrem toho 36 mesiacov liečby Glivecom významne predĺžilo celkové prežívanie (OS) v porovnaní s 12 mesiacmi liečby Glivecom (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabuľka 8, Obrázok 2).

Dlhšie trvanie liečby (> 36 mesiacov) môže oddialiť nástup ďalších recidív; vplyv liečby na celkové prežívanie však zostáva neznámy.

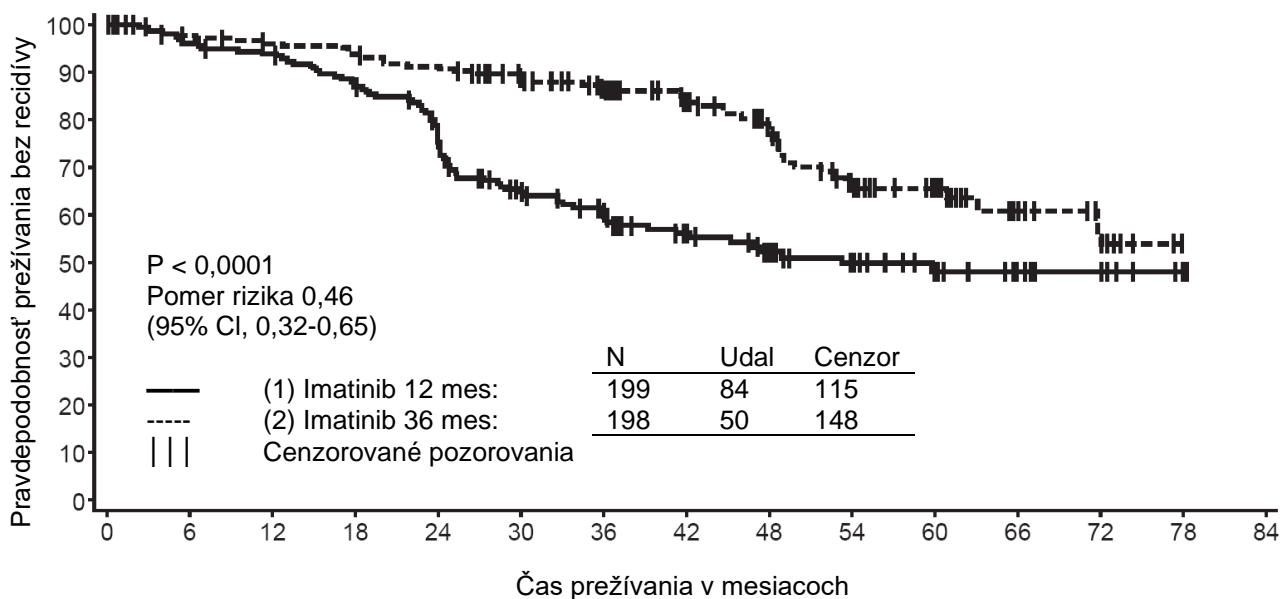
Celkový počet úmrtí bol 25 v skupine 12 mesiacov liečby a 12 v skupine 36 mesiacov liečby.

Liečba imatinibom trvajúca 36 mesiacov bola lepšia ako liečba trvajúca 12 mesiacov v analýze ITT, t.j. zahŕňajúcej celú populáciu v klinickom skúšaní. V plánovanej analýze podskupín podľa typu mutácie HR pre RFS pri 36 mesiacoch liečby u pacientov s mutáciou exonu 11 bol 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Pre iné podskupiny s menej častými mutáciami nemožno vyvodit' uzávery pre malý počet pozorovaných udalostí.

Tabuľka 8 12 mesiacov a 36 mesiacov liečby Glivecom (klinické skúšanie SSGXVIII/AIO)

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

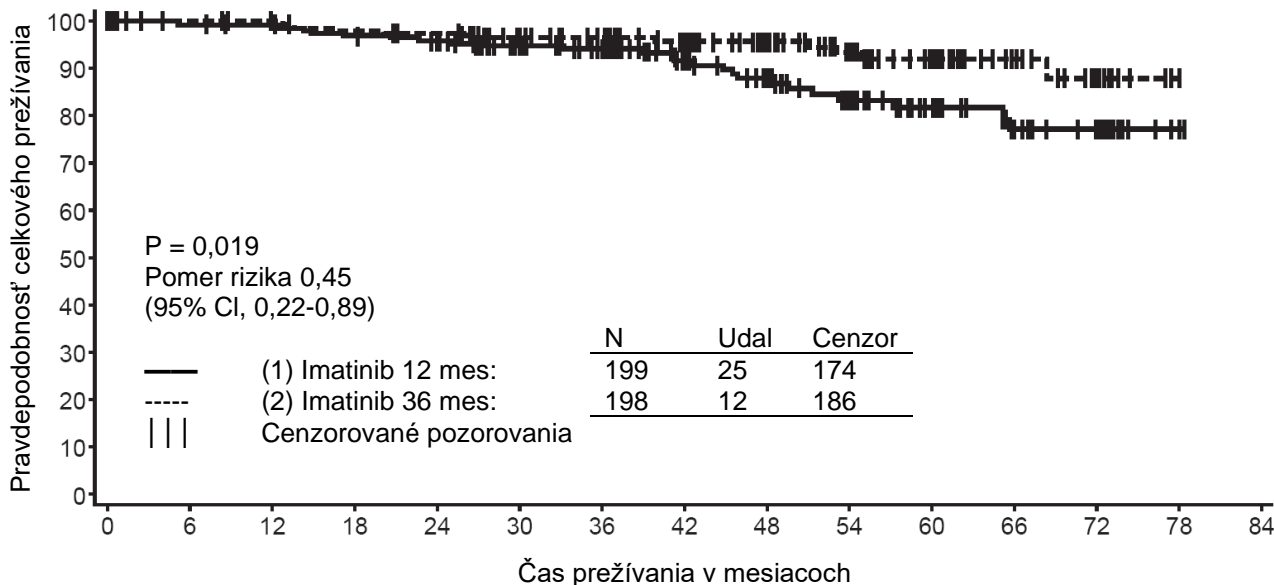
Obrázok 1 Odhady primárneho parametra prežívania bez recidívy podľa Kaplan-Meiera (populácia ITT)



V riziku : udalosti

(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	

Obrázok 2 Odhady celkového prežívania podľa Kaplan-Meiera (populácia ITT)



V riziku : udalosti

(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	

U pediatrických pacientov s GIST s pozitívnou c-Kit nie sú kontrolované klinické skúšania.

V 7 publikáciách boli správy o 17 pacientoch s GIST (s mutáciami Kit a PDGFR alebo bez nich). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 8 do 18 rokov a imatinib sa im podával v adjuvantnej liečbe, ako aj pri metastázach v dávkach od 300 do 800 mg denne. U väčšiny pediatrických pacientov liečených pre GIST chýbali údaje potvrdzujúce mutácie c-kit alebo PDGFR, čo mohlo viesť k zmiešaným klinickým výsledkom.

Klinické skúšania pri DFSP

Vykonalo sa jedno otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podával Glivec 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii a v čase zaradenia do klinického skúšania sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených Glivecom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov, boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) Glivecu denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22;q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu Glivecom.

U pediatrických pacientov s DFSP nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 5 pacientoch s DFSP a s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od novorodencov do 14 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 400 do 520 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli čiastočnú a/alebo kompletnú odpoveď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Glivecu

Farmakokinetika Glivecu sa hodnotila v rozmedzí dávok od 25 do 1 000 mg. Farmakokinetické profily v plazme sa stanovili v 1. deň a buď na 7., alebo 28. deň, keď koncentrácie v plazme dosiahli rovnovážny stav.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť kapsúl je 98%. Po perorálnom podaní bola medzi pacientmi vysoká variabilita hodnôt AUC imatinibu v plazme. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov sa miera absorpcie imatinibu trochu znížila (pokles C_{max} o 11% a predĺženie t_{max} o 1,5 hod) a o málo sa zmenšila hodnota AUC (7,4%) v porovnaní s podaním nalačno. Účinok gastrointestinálneho chirurgického zákroku na absorpciu liečiva pri neskoršom podávaní sa nesledoval.

Distribúcia

Pri klinicky významných koncentráciách sa na bielkoviny plazmy pri pokusoch *in vitro* viazalo približne 95% imatinibu, najviac na albumín a kyslý alfa-glykoproteín, s nízkym podielom viazaným na lipoproteíny.

Biotransformácia

Hlavným cirkulujúcim metabolitom u ľudí je N-demetylovaný piperazínový derivát, ktorý vykazuje *in vitro* podobnú účinnosť ako nezmenené liečivo. Zistilo sa, že hodnota AUC tohto metabolitu v plazme dosahuje len 16% AUC imatinibu. Väzba na bielkoviny plazmy N-demetylovaného metabolitu je podobná ako pri nezmenenom liečive.

Imatinib a jeho N-demetylovaný metabolit spolu predstavovali 65% cirkulujúcej rádioaktivity (AUC_{0-48h}). Zvyšná cirkulujúca rádioaktivita sa pripísala radu vedľajších metabolitov.

Výsledky *in vitro* ukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súčasné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol, hydroxymočovina, norfloxacin, penicilín V), len pri erytromycíne (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/l}$) a flukonazole (IC_{50} 118 $\mu\text{mol/l}$) sa preukázala inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá by mohla byť klinicky významná.

Ukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečeneových mikrozómoch boli 27, 7,5 a 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2–4 $\mu\text{mol/l}$, z čoho vyplýva, že je možná inhibícia metabolizmu súčasne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluorouracilu, ale inhiboval metabolizmus paklitaxelu ako následok kompetitívnej inhibície CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$). Táto hodnota K_i je oveľa vyššia ako očakávané hladiny imatinibu v plazme pacientov, z čoho vyplýva, že sa neočakáva interakcia pri súčasnom podávaní imatinibu s 5-fluorouracilom, ani s paklitaxelom.

Eliminácia

Pri stanovení zlúčenín po perorálnom podaní imatinibu označeného ^{14}C sa približne 81% dávky našlo v priebehu 7 dní v stolici (68% dávky) a v moči (13% dávky). Ako nezmenený imatinib sa vylúčilo 25% dávky (5% močom, 20% stolicou), zvyšok boli metabolity.

Farmakokinetika v plazme

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom bol $t_{1/2}$ asi 18 hodín, z čoho možno usudzovať, že podávanie 1-krát denne postačuje. Zvyšovanie priemernej hodnoty AUC so zvyšujúcou sa dávkou bolo po perorálnom podaní imatinibu lineárne a úmerné dávke v rozmedzí 25–1 000 mg. Kinetika imatinibu sa pri opakovanom podávaní nemenila a pri rovnovážnom stave a podávaní 1-krát denne bola akumulácia 1,5- až 2,5-násobná.

Farmakokinetika u pacientov s GIST

U pacientov s GIST bola expozícia v rovnovážnom stave 1,5-násobne vyššia, ako sa pozorovala u pacientov s CML pri rovnakom dávkovaní (400 mg denne). Pri predbežnej analýze farmakokinetiky v skupine pacientov s GIST sa zistilo, že tri premenné (albumín, WBC a bilirubín) majú štatisticky významnú súvislosť s farmakokinetikou imatinibu. Znížené hodnoty albumínu spôsobili zníženie klírensu (CL/f) a vyššie hodnoty WBC mali za následok zníženie CL/f. Tieto súvislosti však nie sú natoľko významné, aby si vyžiadali úpravu dávkovania. V tejto skupine pacientov môže prítomnosť metastáz v pečeni viesť k insuficiencii pečene a zníženiu metabolizmu.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pri analýze farmakokinetiky u špeciálnych skupín pacientov s CML sa zistil len malý vplyv veku na distribučný objem (zvýšenie o 12% u pacientov vo veku > 65 rokov). Táto zmena sa nepovažuje za klinicky významnú. Vplyv telesnej hmotnosti na klírens imatinibu je taký, že u pacienta s hmotnosťou 50 kg sa očakáva priemerný klírens 8,5 l/hod, zatiaľ čo u pacienta s hmotnosťou 100 kg sa klírens zvýši na 11,8 l/hod. Tieto zmeny sa nepovažujú za dostačujúce, aby bolo potrebné upraviť dávkovanie na základe kg telesnej hmotnosti. Pohlavie nemá vplyv na kinetiku imatinibu.

Farmakokinetika u detí

Tak ako aj u dospelých pacientov, imatinib sa rýchlo resorboval po perorálnom podaní u pediatrických pacientov v klinických skúšaníach fázy I aj fázy II. Dávkami 260 a 340 mg/m²/deň sa u detí dosiahla rovnaká expozícia ako dávkami 400 mg a 600 mg u dospelých pacientov. Porovnaním AUC₍₀₋₂₄₎ na 8. a 1. deň pri hladine dávok 340 mg/m²/deň sa zistilo, že dochádza k 1,7-násobnej akumulácii liečiva po opakovanom podávaní raz denne.

Podľa združenej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL alebo iné hematologické poruchy liečené imatinibom) sa klírens imatinibu zvyšuje s narastajúcou plochou povrchu tela (BSA). Po korekcii vplyvu plochy povrchu tela nemali ostatné demografické údaje ako vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti klinicky významný účinok na expozíciu imatinibu. Analýza potvrdila, že expozícia imatinibu u pediatrických pacientov dostávajúcich dávku 260 mg/m² raz denne (neprekračujú dávku 400 mg raz denne) alebo 340 mg/m² raz denne (neprekračujú dávku 600 mg raz denne) bola podobná ako u dospelých pacientov dostávajúcich dávku imatinibu 400 mg alebo 600 mg raz denne.

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému stúpnutiu plazmatického AGP, na ktorý sa imatinib pevne viaže. Klírens imatinibu ako voľného liečiva je pravdepodobne podobný u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a normálnou funkciou obličiek, pretože vylučovanie obličkami predstavuje pri imatinibe len menej významnú dráhu eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hoci výsledky farmakokinetickej analýzy ukázali, že medzi jedincami je značná variabilita, priemerná expozícia imatinibu sa nezvýšila u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil predklinickej bezpečnosti imatinibu sa stanovil na potkanoch, psoch, opiciach a králikoch.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc ukázali malé až stredne veľké hematologické zmeny, ktoré sprevádzali zmeny kostnej drene u potkanov a psov.

Pečeň bola cieľovým orgánom u potkanov a psov. Mierne až stredne veľké zvýšenie aminotransferáz a malý pokles hladín cholesterolu, triacylglycerolov, celkových bielkovín a albumínu sa pozorovali u oboch druhov zvierat. V pečeni potkanov sa nezistili žiadne histopatologické zmeny. Prejavy závažnej toxicity sa pozorovali v pečeni psov, ktorí dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu pečeňových enzýmov, hepatocelulárnej nekróze, nekróze žlčových ciest a hyperplázii žlčových ciest.

Toxicita pre obličky sa pozorovala u opíc, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov a u ktorých vznikla ložisková mineralizácia, rozšírenie obličkových tubulov a tubulárna nefróza. Zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN) a kreatinínu sa pozorovalo u niekoľkých zvierat. Hyperplázia prechodného epitelu v obličkovej papile a v močovom mechúre bez zmien biochemických ukazovateľov v sére a moči sa pozorovala u potkanov, ktoré dostávali dávky ≥ 6 mg/kg v štúdiu trvajúcej 13 týždňov. Pri chronickom podávaní imatinibu sa pozoroval zvýšený výskyt oportúnnych infekcií.

V štúdiu na opiciach trvajúcej 39 týždňov sa nezistila NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) ani pri najnižšej dávke 15 mg/kg, čo je približne jedna tretina maximálnej dávky 800 mg u ľudí, prepočítanej na povrch tela. Liečba mala za následok zhoršenie normálne potlačených infekcií malárie u týchto zvierat.

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri jednom skúšaní *in vitro* na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii. Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

V štúdiu fertility sa po podávaní potkaním samcom počas 70 dní pred párením znížila hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov a podiel pohyblivých spermíí pri dávke 60 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na povrch tela. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg. Malý až stredne veľký pokles spermatogenézy sa tiež pozoroval u psov pri perorálnych dávkach ≥ 30 mg/kg. Keď sa potkaním samiciam podával imatinib počas 14 dní pred párením a potom až do 6. dňa gravidity, neovplyvnilo to párenie, ani počet gravidných samíc. Pri dávke 60 mg/kg u potkaních samíc došlo k významnej poimplantačnej strate plodov a k zníženiu počtu živých plodov. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg.

V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine dávky 45 mg/kg/deň pozoroval červený vaginálny výtok buď na 14., alebo na 15. deň gravidity. Pri tejto dávke sa zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat, ako aj úmrtí mláďat v dňoch 0 až 4 po pôrode. U potomkov F₁ bola pri tejto hladine dávok nižšia priemerná telesná hmotnosť od narodenia až po utratenie zvierat a počet mláďat, ktoré splnili kritérium oddelenia predkožky, sa mierne znížil. Plodnosť u F₁ nebola ovplyvnená, ale pri dávke 45 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet resorpcií a znížený počet životaschopných plodov. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) u matiek aj generácie F₁ bola 15 mg/kg/deň (štvrtina maximálnej dávky u ľudí, ktorá je 800 mg).

Imatinib bol teratogénny u potkanov, keď sa podával počas organogenézy v dávkach ≥ 100 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na povrch tela. Teratogénne účinky zahŕňali exencefáliu alebo encefalokélu a neprítomnosť alebo zmenšenie frontálnych a neprítomnosť parietálnych kostí. Tieto účinky sa nezistili pri dávkach ≤ 30 mg/kg.

V toxikologickej vývojovej štúdiu u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 postpartum) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov. V tejto štúdiu bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

V štúdiu karcinogenity na potkanoch, trvajúcej 2 roky, malo podávanie imatinibu v dávkach 15, 30 a 60 mg/kg/deň za následok štatisticky významné skrátenie života u samcov pri 60 mg/kg/deň a u samíc pri ≥ 30 mg/kg/deň. Histopatologické vyšetrenie potomstva ukázalo kardiomyopatiu (obe pohlavia), chronickú progresívnu nefropatiu (samice) a papilóm predkožkovej žľazy ako hlavné príčiny smrti alebo dôvody na utratenie. Cieľovými orgánmi pre neoplastické zmeny boli obličky, močový mechúr, uretra, predkožková a klitorisová žľaza, tenké črevo, prítitne telieska, nadobličky a bezžľazová časť žalúdka.

Papilómy/karcinómy predkožkovej/klitorisovej žľazy sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň a vyšších, čo predstavuje približne 0,5- alebo 0,3-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň, a 0,4-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 15 mg/kg/deň. Adenóm/karcinóm obličiek, papilóm močového mechúra a uretry, adenokarcinómy tenkého čreva, adenómy prítitných teliesok, benígne a malígne nádory drene nadobličiek a papilómy/karcinómy bezžľazovej časti žalúdka sa zaznamenali pri 60 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 1,7- alebo 1-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

Mechanizmus a významnosť týchto nálezov v štúdiu karcinogenity na potkanoch nie sú ešte u ľudí objasnené.

Non-neoplastické lézie, ktoré sa nezistili v predchádzajúcich predklinických štúdiách, boli v kardiovaskulárnom systéme, pankrease, endokrinných orgánoch a zuboch. Najdôležitejšie zmeny zahŕňali hypertrofiu a dilatáciu srdca, ktoré viedli u niektorých zvierat k príznakom insuficiencie srdca.

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly:	mikrokryštalická celulóza krospovidón Stearát horečnatý koloidný oxid kremičitý bezvodý
Stena kapsuly:	želatína červený oxid železitý (E172) žltý oxid železitý (E172) oxid titaničitý (E171)
Farbivo na potlač:	červený oxid železitý (E172) šelak

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre PVC/hliník

Balenia obsahujú 24, 48, 96, 120 a 180 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/01/198/002-006

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. novembra 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg filmom obalené tablety
Glivec 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

Glivec 400 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá až hnedooranžová okrúhla filmom obalená tableta, s označením „NVR“ na jednej a označením „SA“ a poliacou ryhou na druhej strane.

Glivec 400 mg filmom obalené tablety

Tmavožltá až hnedooranžová oválna, bikonvexná filmom obalená tableta so zrezanými hranami. S vyrazeným označením „400“ na jednej strane a na druhej strane s poliacou ryhou s „SL“ označením na každej strane poliacej ryhy.

Filmom obalené tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glivec je indikovaný na liečbu

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph+) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu 1. línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph+ ALL ako monoterapia.
- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .

Účinok Glivecu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Glivec je indikovaný na

- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastazujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (GIST) s pozitivitou Kit (CD 117).
- adjuvantnú liečbu dospelých pacientov, u ktorých je významné riziko relapsu po resekcii GIST s pozitivitou Kit (CD 117). Pacienti, u ktorých je nízke alebo veľmi nízke riziko recidívy, nemajú dostávať adjuvantnú liečbu.
- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

U dospelých a pediatrických pacientov sa účinnosť Glivecu zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie pri CML, na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede pri Ph+ ALL, MDS/MPD, na stupni hematologickej odpovede pri HES/CEL a na stupni objektívnej odpovede u dospelých pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST a DFSP a prežívaní bez recidívy pri adjuvantnej liečbe GIST. Skúsenosti s Glivecom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými malignitami, prípadne malígnymi sarkómami.

Pre iné dávky ako 400 mg a 800 mg (pozri odporúčanie pre dávkovanie uvedené nižšie) sú dostupné 100 mg a 400 mg deliteľné tablety.

Predpísaná dávka sa podáva perorálne s jedlom a veľkým pohárom vody, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia gastrointestinálneho traktu. Dávky 400 mg alebo 600 mg sa majú podávať raz denne, zatiaľ čo dávka 800 mg sa má podávať ako 400 mg dvakrát denne, ráno a večer.

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať filmom obalené tablety, možno tablety dispergovať v pohári neperlivej vody alebo jablkovej šťavy. Požadovaný počet tabliet sa pridá do primeraného objemu nápoja (približne 50 ml pri 100 mg tablete a 200 ml pri 400 mg tablete) a premieša lyžičkou. Suspenzia sa má podať ihneď po úplnom rozpade tablety/tabliet.

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Glivecu 400 mg/deň. Chronickú fázu CML definuje splnenie všetkých nasledujúcich kritérií: blasty v krvi a kostnej dreni < 15%, bazofily v periférnej krvi < 20%, trombocyty > 100 x 10⁹/l.

U dospelých pacientov v akcelerovanej fáze je odporúčaná dávka Glivecu 600 mg/deň. Akcelerovanú fázu definuje splnenie ktoréhokoľvek z nasledujúcich kritérií: blasty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 15%, ale < 30%, blasty + promyelocyty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30% (ak blasty < 30%), bazofily v periférnej krvi ≥ 20%, trombocyty < 100 x 10⁹/l bez súvislosti s liečbou.

U dospelých pacientov v blastickej kríze je odporúčaná dávka Glivecu 600 mg/deň. Blastickú krízu definujú blasty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30% alebo extramedulárne postihnutie iné ako hepatosplenomegália.

Trvanie liečby: V klinických skúšaniach sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia. Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí kompletnej cytogenetickej odpovede sa nesledoval.

O zvýšení dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov v chronickej fáze ochorenia alebo zo 600 mg na maximum 800 mg (podávaných ako 400 mg dvakrát denne) u pacientov v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri CML u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2-ročných.

O zvýšení dávky z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka Glivecu 600 mg/deň. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi na vedenie liečby tohto ochorenia, majú dohliadať na liečbu počas všetkých fáz poskytovania starostlivosti.

Režim liečby: Podľa existujúcich údajov sa preukázala účinnosť a bezpečnosť Glivecu pri podávaní v dávke 600 mg/deň v kombinácii s chemoterapiou v indukčnej, konsolidačnej a udržiavacej fáze chemoterapie (pozri časť 5.1) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL. Trvanie liečby Glivecom môže byť rôzne v závislosti od zvoleného programu liečby, ale dlhšie expozície Glivecu spravidla priniesli lepšie výsledky.

U dospelých pacientov s relapsom alebo refraktérnou Ph+ ALL je monoterapia Glivecom v dávke 600 mg/deň bezpečná, účinná a môže sa podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). U detí s Ph+ ALL sa odporúča denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (nesmie byť prekročená celková dávka 600 mg).

Dávkovanie pri MDS/MPD

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka Glivecu 400 mg/deň.

Trvanie liečby: V jedinom zatiaľ vykonanom klinickom skúšaní sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia (pozri časť 5.1). V čase analýzy bol medián trvania liečby 47 mesiacov (24 dní – 60 mesiacov).

Dávkovanie pri HES/CEL

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka Glivecu 100 mg/deň.

Zvýšenie dávky zo 100 mg na 400 mg možno uvážiť, pokiaľ sa nevyskytli nežiaduce reakcie na liek, ak hodnotenia preukážu nedostatočnú odpoveď na liečbu.

V liečbe sa má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prínosom.

Dávkovanie pri GIST

U dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastazujúcimi malígnymi GIST je odporúčaná dávka Glivecu 400 mg/deň.

Sú obmedzené údaje o účinku zvýšenia dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov s progresiou ochorenia pri nižšej dávke (pozri časť 5.1).

Trvanie liečby: V klinických skúšaníach s pacientmi s GIST sa v liečbe Glivecom pokračovalo až do progresie ochorenia. V čase analýzy bol medián trvania liečby 7 mesiacov (od 7 dní do 13 mesiacov). Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí odpovede sa nesledoval.

Odporúčaná dávka Glivecu v adjuvantnej liečbe dospelých pacientov po resekcii GIST je 400 mg/deň. Optimálne trvanie liečby zatiaľ nie je stanovené. Dĺžka liečby v klinickom skúšaní na podporu tejto indikácie bola 36 mesiacov (pozri časť 5.1).

Dávkovanie pri DFSP

U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka Glivecu 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

Ak sa pri užívaní Glivecu vyvinie závažná nehematologická nežiaduca reakcia, liečba sa musí vysadiť až do vymiznutia udalosti. Potom možno v liečbe primeraným spôsobom pokračovať, v závislosti od počiatocnej závažnosti udalosti.

Ak sa zvýši bilirubín > 3-násobok stanovenej hornej hranice normálneho rozmedzia (IULN) alebo pečeňové aminotransferázy > 5-násobok IULN, Glivec sa má vysadiť, kým sa hladiny bilirubínu nevrátia < 1,5-násobok IULN a hladiny aminotransferáz < 2,5-násobok IULN. V liečbe Glivecom potom možno pokračovať pri zníženej dennej dávke. U dospelých sa má dávka znížiť zo 400 na 300 mg, alebo zo 600 na 400 mg, alebo z 800 mg na 600 mg, a u detí z 340 na 260 mg/m²/deň.

Hematologické nežiaduce reakcie

Pri závažnej neutropénii alebo trombocytopénii sa odporúča zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ako sa uvádza v nasledujúcej tabuľke.

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD a GIST (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 260 mg/m².
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku Glivecu na 400 mg. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 300 mg. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Glivec, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombo-cytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe Glivecom dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku Glivecu na 260 mg/m². 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m². 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Glivec, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m².
DFSP (pri dávke 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušit' podávanie Glivecu, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe Glivecom dávkou 600 mg. 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe Glivecom zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných a s Ph+ALL mladších ako 1 rok (pozri časť 5.1). Skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Bezpečnosť a účinnosť imatinibu u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené v klinických skúšaniach. V súčasnosti dostupné publikované údaje sú zhrnuté v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Insuficiencia pečene

Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa má podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
Ľahká	Celkový bilirubín: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN, ak celkový bilirubín je > ULN)
Stredne ťažká	Celkový bilirubín: > 1,5–3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Ťažká	Celkový bilirubín: > 3–10 ULN AST: akákoľvek hodnota

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

Insuficiencia obličiek

Pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo dialyzovaným pacientom sa má ako začiatková dávka podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. U týchto pacientov sa však odporúča opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak je dávka tolerovaná, možno ju zvýšiť pri nedostatočnej účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

Farmakokinetika imatinibu sa nesledovala osobitne u starších ľudí. V klinických skúšaniach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20% bolo 65-ročných a starších, sa nepozorovali významné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie pre dávkovanie u starších ľudí.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa Glivec podáva súčasne s inými liekmi, sú možné liekové interakcie. Opatrnosť je potrebná pri užívaní Glivecu s inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, niektorými makrolidmi (pozri časť 4.5), substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom, chinidínom) alebo warfarínom a inými kumarínovými derivátmi (pozri časť 4.5).

Súčasné užívanie imatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný) môže významne znížiť expozíciu Glivecu a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu (pozri časť 4.5).

Hypotyreóza

Klinické prípady hypotyreózy sa zaznamenali u pacientov po tyreoidektómii, ktorí počas liečby Glivecom dostávali ako substitúciu levotyroxín (pozri časť 4.5). U takýchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hladiny tyreotropínu (TSH).

Hepatotoxicita

Glivec sa metabolizuje hlavne v pečeni a iba 13% sa vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene (ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou) sa majú dôsledne monitorovať periférny krvný obraz a pečňové enzýmy (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Musí sa vziať do úvahy, že pacienti s GIST môžu mať v pečeni metastázy, ktoré môžu spôsobiť zhoršenie funkcie pečene.

Pri imatinibe sa pozorovali prípady poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene a nekrózy pečene. Pri kombinovaní imatinibu s režimami vysokých dávok chemoterapie sa pozorovalo zvýšenie závažných reakcií pečene. Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať v prípade, keď sa imatinib kombinuje s režimami chemoterapie, o ktorých je tiež známe, že sa spájajú s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 4.8).

Zadržiavanie tekutiny

Závažné zadržiavanie tekutiny (pleurálny výpotok, edém, pľúcny edém, ascites, povrchový edém) sa zaznamenalo u približne 2,5% pacientov s novodiagnostikovanou CML užívajúcich Glivec. Preto sa naliehavo odporúča pravidelne kontrolovať hmotnosť pacientov. Neočakávané rýchle zvýšenie hmotnosti sa má dôsledne vyšetriť a ak je to potrebné, má sa začať s primeranou podpornou starostlivosťou a liečebnými opatreniami. V klinických skúšaníach bol zvýšený výskyt týchto udalostí u starších ľudí a pacientov s ochorením srdca v anamnéze. Preto sa má postupovať opatrne u pacientov s poruchou funkcie srdca.

Pacienti s ochorením srdca

Pacientov s ochorením srdca, rizikovými faktormi pre zlyhanie srdca alebo zlyhaním obličiek v anamnéze je potrebné starostlivo sledovať a každého pacienta s príznakmi alebo prejavmi poukazujúcimi na zlyhanie srdca alebo obličiek je potrebné vyšetriť a liečiť.

U pacientov s hypereozinofilným syndrómom (HES) s okultnou infiltráciou myokardu bunkami HES sa pri začatí liečby imatinibom spájali ojedinelé prípady kardiogénneho šoku/poruchy funkcie ľavej komory s degranuláciou buniek HES. Po podaní systémových steroidov, opatreniach na podporu cirkulácie a dočasnom vysadení imatinibu bolo ochorenie podľa hlásení reverzibilné. Pretože pri imatinibe boli menej často hlásené nežiaduce účinky na srdce, má sa u pacientov s HES/CEL pred začatím liečby zvážiť dôkladné vyhodnotenie pomeru jej prínosu a rizika.

Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia s preskupeniami génu PDGR by sa mohli spájať s vysokými hladinami eozinofilov. Pred podaním imatinibu sa má preto zvážiť vyhodnotenie stavu kardiológom, echokardiografické vyšetrenie a stanovenie sérového troponínu u pacientov s HES/CEL a u pacientov s MDS/MPD spojenými s vysokými hladinami eozinofilov. Ak je niektorý nález abnormálny, má sa na začiatku liečby uvážiť sledovanie kardiológom a profylaktické použitie systémových steroidov (1-2 mg/kg) počas jedného až dvoch týždňov súčasne s imatinibom.

Gastrointestinálne krvácanie

V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenalo gastrointestinálne krvácanie aj krvácanie vo vnútri nádoru (pozri časť 4.8). Na základe dostupných údajov sa nezistili predisponujúce faktory (napr. veľkosť nádoru, lokalizácia nádoru, poruchy zrážania krvi), ktoré by u pacientov s GIST zvyšovali riziko niektorého z uvedených typov krvácania. Pretože zvýšená vaskularita a náchylnosť na krvácanie sú charakteristickou črtou a súčasťou klinického priebehu GIST, majú sa u všetkých pacientov používať štandardné postupy monitorovania a liečby krvácania.

Okrem toho bola po uvedení lieku na trh u pacientov s CML, ALL a inými ochoreniami (pozri časť 4.8) zaznamenaná gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE), zriedkavá príčina gastrointestinálneho krvácania. V prípade potreby sa má zvážiť ukončenie liečby Glivecom.

Syndróm z rozpadu nádoru

Vzhľadom na možný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) sa pred začatím liečby Glivecom odporúča úprava klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom Glivec. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom Glivec, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fototoxicita

V dôsledku rizika fototoxicity spojenej s liečbou imatinibom sa má vyhnúť alebo minimalizovať vystavenie slnečnému žiareniu. Pacienti majú byť poučení použiť opatrenia ako ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor).

Trombotická mikroangiopatia

Inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Glivec (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Glivec vyskytnú laboratórne alebo klinické príznaky súvisiace s TMA, liečba sa má prerušiť a má sa uskutočniť dôkladné hodnotenie TMA, vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia anti-ADAMTS13 protilátok. Ak sú protilátky anti-ADAMTS13 zvýšené v spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, liečba Glivecom sa nemá obnoviť.

Laboratórne vyšetrenia

Počas liečby Glivecom sa musia pravidelne vykonávať kontroly kompletného krvného obrazu. Liečba Glivecom sa u pacientov s CML spájala s neutropéniou alebo trombocytopéniou. Výskyt týchto cytopénií však pravdepodobne súvisí s fázou liečeného ochorenia a je častejší u pacientov v akcelerovanej fáze CML alebo blastickej kríze ako u pacientov v chronickej fáze CML. Liečbu Glivecom možno prerušiť alebo možno znížiť dávku, ako sa odporúča v časti 4.2.

U pacientov, ktorí dostávajú Glivec, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza).

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatočná dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným poklesom funkcie obličiek. Pred začatím liečby imatinibom je preto potrebné vyšetriť funkciu obličiek a dôkladne ju kontrolovať počas liečby, osobitnú pozornosť treba venovať pacientom vykazujúcim rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak sa zistí renálna dysfunkcia, je potrebné predpísať adekvátnu liečbu a starostlivosť v súlade so štandardnými klinickými postupmi.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepubertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V pozorovacej štúdií v pediatrickej populácii s CML sa po 12 a 24 mesiacoch liečby zaznamenal nezávisle na stave dospievania alebo pohlavia v dvoch menších podskupinách štatisticky významný pokles (avšak s nejasným klinickým významom) v skóre štandardnej odchýlky pre priemernú výšku. Podobné výsledky sa zaznamenali v pozorovacej štúdií v pediatrickej populácii s ALL. Počas liečby imatinibom sa odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu

Látky, ktoré inhibujú aktivitu izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (napr. inhibítory proteáz ako indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolové antimykotiká vrátane ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu; niektoré makrolidy ako erytromycín, klaritromycín a telitromycín), môžu spomaliť metabolizmus a zvýšiť koncentrácie imatinibu. Expozícia imatinibu sa významne zvýšila (priemerná hodnota C_{max} imatinibu vzrástla o 26% a AUC o 40%) u zdravých osôb, keď sa imatinib podal súčasne s jednorazovou dávkou ketokonazolu (inhibítora CYP3A4). Opatrnosť je potrebná pri podávaní Glivecu s inhibítormi triedy CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu

Látky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fosfenytoín, primidon alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný), môžu významne znížiť expozíciu Glivecu a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Predchádzajúca liečba opakovaným podávaním 600 mg rifampicínu, po ktorej nasledovala jednorazová dávka 400 mg Glivecu, spôsobila pokles C_{max} o najmenej 54% a AUC_(0-∞) o najmenej 74% oproti zodpovedajúcim hodnotám bez liečby rifampicínom. Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s malígnymi gliómami liečených Glivecom počas užívania antiepileptík indukujúcich enzýmy (EIAED), napr. karbamazepínu, oxkarmazepínu a fenytoínu. Hodnota AUC imatinibu v plazme sa znížila o 73% v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali EIAED. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť Glivec

Imatinib zvyšuje priemernú hodnotu C_{max} simvastatínu (substrát CYP3A4) na 2-násobok a AUC na 3,5-násobok, čo poukazuje na inhibíciu CYP3A4 imatinibom. Preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní Glivecu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom a chinidínom). Glivec môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu iných liečiv metabolizovaných CYP3A4 (napr. triazolobenzodiazepíny, blokátory kalciových kanálov dihydropyridínového typu, niektoré inhibítory HMG-CoA-reduktázy, t.j. statíny atď.).

Pre známe zvýšené riziko krvácania spojené s použitím imatinibu (napr. hemorágie) majú pacienti, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu, dostávať nízkomolekulový alebo štandardný heparín namiesto kumarínových derivátov, napr. warfarínu.

Glivec *in vitro* inhibuje aktivitu izoenzýmu CYP2D6 cytochrómu P450 v podobných koncentráciách, aké ovplyvňujú aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávke 400 mg dvakrát denne mal inhibičný účinok na metabolizmus metoprololu sprostredkovaný CYP2D6, so zvýšením C_{max} a AUC metoprololu približne o 23% (90% CI [1,16-1,30]). Úprava dávky sa nezdá byť potrebná, keď sa imatinib podáva súčasne so substrátmi CYP2D6, pri substrátoch CYP2D6 s úzkym terapeutickým oknom, ako je metoprolol, sa však odporúča opatrnosť. U pacientov liečených metoprololom sa má zvážiť klinické monitorovanie.

Glivec *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromol/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní Glivecu 400 mg a 1000 mg paracetamolu. Vyššie dávky Glivecu a paracetamolu sa nesledovali.

Preto je potrebná opatrnosť pri súčasnom používaní vysokých dávok Glivecu a paracetamolu.

U pacientov po tyreoidektómii, ktorí dostávajú levotyroxín, sa pri súčasnom podávaní Glivecu môže znížiť expozícia levotyroxínu v plazme (pozri časť 4.4). Preto sa odporúča opatrnosť. Mechanizmus pozorovanej interakcie však v súčasnosti nie je známy.

Klinické skúsenosti so súčasným podávaním Glivecu a chemoterapie sú u pacientov s Ph+ ALL (pozri časť 5.1), ale liekové interakcie medzi imatinibom a režimami chemoterapie nie sú uspokojivo opísané. Nežiaduce udalosti pri imatinibe, napr. hepatotoxicita, myelosupresia alebo iné, sa môžu zhoršiť a vyskytli sa správy o tom, že súčasné použitie s L-asparaginázou sa môže spájať so zvýšenou hepatotoxicitou (pozri časť 4.8). Preto použitie Glivecu v kombinácii vyžaduje mimoriadnu opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich Glivec zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie len známe potenciálne riziko pre plod. Glivec sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Dojčenie

Údaje o distribúcii imatinibu do ľudského mlieka sú obmedzené. Štúdie u dvoch dojčiacich žien ukázali, že imatinib aj jeho aktívny metabolit sa môžu distribuovať do ľudského mlieka. Stanovená hodnota pomeru v mlieku a plazme skúmaná u jednej pacientky bola 0,5 pre imatinib a 0,9 pre metabolit, čo naznačuje väčšiu distribúciu metabolitu do mlieka. Ak sa zväží kombinovaná koncentrácia imatinibu a metabolitu a maximálny denný príjem mlieka dojčatami, celková očakávaná expozícia by bola nízka (~10% terapeutickú dávku). Pretože účinky expozície dojčať a nízkym dávkam imatinibu nie sú známe, ženy počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana, hoci boli pozorované účinky na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich Glivec a jeho účinku na fertilitu a gametogézu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby Glivecom, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti sa majú upozorniť na možný výskyt nežiaducich účinkov počas liečby imatinibom, ako sú závraty, neostré videnie alebo somnolencia. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov v pokročilých štádiách malignít sa môže vyskytovať mnoho komplikovaných stavov, ktoré sťažujú stanovenie kauzality nežiaducich reakcií pre rôznorodosť príznakov súvisiacich so základným ochorením, progresiu základného ochorenia a súčasné podávanie početných liekov.

V klinických skúšaní pri CML sa predčasné ukončenie liečby pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom pozorovalo u 2,4% novodiagnostikovaných pacientov, 4% pacientov v neskorej chronickej fáze po zlyhaní liečby interferénom, 4% pacientov v akcelerovanej fáze po zlyhaní liečby interferénom a 5% pacientov v blastickej kríze po zlyhaní liečby interferénom. Pri GIST sa skúšaný liek vysadil pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u 4% pacientov.

Nežiaduce reakcie boli okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa vyskytlo u 7 (5%) pacientov krvácanie 3./4. stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (CTC), a to gastrointestinálne krvácanie (3 pacienti), krvácanie vo vnútri nádoru (3 pacienti), alebo oboje (1 pacient). Lokalizácia nádorov v gastrointestinálnom systéme mohla byť príčinou gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). Gastrointestinálne krvácanie alebo krvácanie vo vnútri nádoru môže byť vážne a niekedy smrteľné. Najčastejšie zaznamenané ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u oboch ochorení boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a exantém. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaní a popísali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky Glivecu.

Keď sa imatinib kombinoval s vysokými dávkami chemoterapie u pacientov s Ph+ ALL, pozorovali sa prechodné toxické účinky na pečeň vo forme zvýšenia aminotransferáz a hyperbilirubinémie. S ohľadom na obmedzený súbor údajov o bezpečnosti boli doteraz hlásené nežiaduce účinky u detí zhodné so známym bezpečnostným profilom u dospelých s Ph+ ALL. Hoci je bezpečnostná databáza detí s Ph+ALL limitovaná, neboli zaznamenané žiadne nové nežiaduce účinky.

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a rýchle zvýšenie hmotnosti s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako „zadržiavanie tekutiny“. Tieto reakcie sa zvyčajne dajú zvládnuť dočasným vysadením Glivecu a podávaním diuretík a inými vhodnými podpornými opatreniami. Niektoré z týchto reakcií však môžu byť závažné alebo ohrozujúce život a niekoľko pacientov v blastickej kríze zomrelo po komplikovanom klinickom obraze pleurálneho výpotku, kongestívneho zlyhania srdca a zlyhania obličiek. V pediatrických klinických skúšaní sa nezistili žiadne osobitné údaje týkajúce sa bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali častejšie ako len v ojedinelých prípadoch, sa uvádzajú ďalej podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí frekvencie, najčastejšie ako prvé.

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé:</i>	Hubová infekcia
<i>Neznáme:</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé:</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Neutropénia, trombocytopenia, anémia
<i>Časté:</i>	Pancytopenia, febrilná neutropénia
<i>Menej časté:</i>	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
<i>Zriedkavé:</i>	Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexia
<i>Menej časté:</i>	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
<i>Zriedkavé:</i>	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
<i>Časté:</i>	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Depresia, zníženie libida, úzkosť
<i>Zriedkavé:</i>	Zmätenosť

Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Bolesť hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
<i>Menej časté:</i>	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie vnútrolebkového tlaku, kŕče, neuritída zrkovitého nervu
<i>Neznáme:</i>	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Edém mihalnice, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrkovitej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
<i>Neznáme:</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Návaly tepla, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza, embolus*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhávanie ^{11*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene

Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, reakcie z fotosenzitivity
<i>Menej časté:</i>	Pluzgierovitý exantém, zmliazdeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie, panikulitída ¹²
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), pemfigus*
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erythro dyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, pseudoporfyria*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové kŕče, bolesti kostry a svalstva vrátane myalgie ⁹ , artralgie a bolesti kostí ¹⁰
<i>Časté:</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov, osteonekróza*
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematúria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhávanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menoragia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

* Tieto typy reakcií boli zaznamenané najmä na základe skúseností s Glivecom po jeho uvedení na trh. Zahŕňajú spontánne hlásenia o prípadoch ako aj závažné nežiaduce udalosti z prebiehajúcich klinických skúšaní, programov pre rozšírený prístup k liečbe, klinicko-farmakologických štúdií a výskumných skúšaní v neschválených indikáciach. Pretože sú uvedené reakcie hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii imatinibu.

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolesť svalov a kostí počas liečby imatinibom alebo po jej ukončení sa pozorovala po uvedení lieku na trh.
- 10 Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
- 11 Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.
- 12 Vráťane nodózneho erytému.

Odchýlky laboratórných hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopenia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinické skúšanie fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastickéj kríze a akcelerovanej fáze (59–64% neutropénií a 44–63% trombocytopenií) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7% neutropénií a 8,9% trombocytopenií). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) u 3,6% pacientov a trombocytopenie (počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$) u menej ako 1% pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby Glivecom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby. U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupeň cytopénií vrátane neutropénie, trombocytopenie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

V klinickom skúšaní u pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenala anémia 3. stupňa v 5,4% a 4. stupňa v 0,7% prípadov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním vo vnútri nádoru aspoň u niektorých z týchto pacientov. Neutropénia 3. stupňa sa pozorovala u 7,5% a 4. stupňa u 2,7% pacientov, trombocytopenia 3. stupňa u 0,7% pacientov. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopenia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

Závažné zvýšenie aminotransferáz (< 5%) alebo bilirubínu (< 1%) sa pozorovalo u pacientov s CML a zvyčajne sa zvládlo znížením dávky alebo prerušením liečby (medián trvania týchto epizód bol približne 1 týždeň). Liečba sa musela trvalo ukončiť pre odchýlky pečevných laboratórnych testov u menej ako 1% pacientov s CML. U pacientov s GIST (klinické skúšanie B2222) sa pozorovalo zvýšenie ALT (alanínaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 6,8% a zvýšenie AST (aspartátaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 4,8% pacientov. Bilirubín sa zvýšil u menej ako 3% pacientov.

Vyskytli sa prípady cytolytickej a cholestatickej hepatitídy a zlyhania pečene, ktoré sa niekedy skončili smrťou, vrátane jedného pacienta po užití vysokej dávky paracetamolu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dávkami vyššími ako odporúčaná terapeutická dávka sú obmedzené. Ojedinelé prípady predávkovania Glivecu boli hlásené spontánne a v literatúre. V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledujúce udalosti:

Dospelí

1200 až 1600 mg (trvanie sa rôžnilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopenia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1800 až 3200 mg (až 3200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

8 až 10 g (jednorazová dávka): Bolo hlásené vracanie a bolesť žalúdka a čriev.

Pediatrická populácia

U jedného 3-ročného chlapca sa po jednorazovej dávke 400 mg vyskytlo vracanie, hnačka a anorexia a u ďalšieho 3-ročného chlapca po jednorazovej dávke 980 mg došlo k zníženiu počtu leukocytov a hnačke.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA01

Mechanizmus účinku

Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy s malou molekulou, ktorý účinne inhibuje aktivitu bcr-abl-tyrozínkinázy (TK), ako aj niekoľkých TK receptorov: Kit, receptor rastového faktora kmeňových buniek (SCF) kódovaný protoonkogénom c-Kit, receptory diskoidínovej domény (DDR1 a DDR2), receptor faktora stimulujúceho kolónie (CSF-1R) a receptory doštičkového rastového faktora alfa a beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib môže tiež inhibovať procesy v bunke, ktoré sú sprostredkované aktiváciou týchto kinázových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy, ktorý účinne inhibuje bcr-abl-tyrozínkinázu *in vitro*, na bunkovej úrovni a *in vivo*. Látka selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línii s pozitívou bcr-abl, ako aj čerstvých leukemických buniek od pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia a od pacientov s akútnou lymfoblastickou leukémiou (ALL).

Zlúčenina vykazuje protinádorovú účinnosť v monoterapii *in vivo* na zvieracích modeloch pri použití nádorových buniek s pozitívou bcr-abl.

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R, a receptora faktora kmeňových buniek (SCF), c-Kit, a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF a SCF. Imatinib inhibuje *in vitro* proliferáciu a indukuje apoptózu buniek gastrointestinálnych strómových nádorov (GIST), ktoré vykazujú aktivujúcu mutáciu *kit*. Konštitutívna aktivácia proteíntyrozínkináz receptora PDGF alebo abl ako dôsledok spojenia s rôznymi partnerskými bielkovinami alebo konštitutívna tvorba PDGF sa preukázali v patogenéze MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizáciu a proliferáciu buniek stimulovaných disregulovanou aktivitou kináz PDGFR a abl.

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

Účinnosť Glivecu sa zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie. Okrem novodiagnostikovanej chronickej fázy CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť, ako je zmiernenie symptómov súvisiacich s ochorením alebo predĺženie prežívania.

Tri veľké, medzinárodné, otvorené, nekontrolované klinické skúšania fázy II sa vykonali s pacientmi s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v pokročilej, blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia, inými Ph+ leukémiami, alebo s CML v chronickej fáze po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferónom alfa (IFN). Vykonalo sa jedno veľké, otvorené, multicentrické, medzinárodné, randomizované klinické skúšanie fázy III s pacientmi s novodiagnostikovanou Ph+ CML. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II.

Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38–40% pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 10–12% pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

Novodiagnostikovaná chronická fáza

Toto klinické skúšanie fázy III u dospelých pacientov porovnávalo liečbu buď samotným Glivecom, alebo kombináciou interferónu alfa (IFN) a cytarabínu (Ara-C). Pacientom s nedostatočnou odpoveďou (nedostatočná kompletná hematologická odpoveď (CHR) po 6 mesiacoch, zvyšovanie WBC, žiadna veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) po 24 mesiacoch), stratou odpovede (strata CHR alebo MCyR) alebo so závažnou neznášanlivosťou liečby sa umožnil prechod do skupiny alternatívnej liečby. V skupine Glivecu pacienti dostávali dávku 400 mg denne. V skupine IFN dostávali pacienti cieľovú dávku IFN 5 mil. IU/m²/deň subkutánne v kombinácii s Ara-C 20 mg/m²/deň subkutánne počas 10 dní v mesiaci.

Celkovo bolo randomizovaných 1 106 pacientov, 553 do každej skupiny. Východiskové hodnoty boli medzi oboma skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 51 rokov (rozmedzie 18–70 rokov), 21,9% pacientov bolo vo veku ≥ 60 rokov. 59% boli muži, 41% ženy; 89,9% pacientov bolo bielych a 4,7% čiernych. Sedem rokov po zaradení posledného pacienta bol medián trvania liečby prvej línie 82 mesiacov v skupine Glivecu a 8 mesiacov v skupine IFN. Medián trvania liečby Glivecom ako druhej línie bol 64 mesiacov. Celkovo sa pacientom, ktorí dostávali Glivec ako liečbu prvej línie, podávala priemerná denná dávka 406 ± 76 mg. Primárnym koncovým bodom pre hodnotenie účinnosti v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie. Progresia bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich udalostí: progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy, smrť, strata CHR alebo MCyR, alebo u pacientov, ktorí nedosiahli CHR, zvýšenie WBC napriek primeraným terapeutickým opatreniam. Hlavné sekundárne koncové body boli veľká cytogenetická odpoveď, hematologická odpoveď, molekulárna odpoveď (vyhodnotenie minimálneho zvyškového ochorenia), čas do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy a prežívanie. Údaje o dosiahnutej odpovedi sú v Tabuľke 2.

Tabuľka 2 Odpoveď pri novodiagnostikovanej CML (údaje po 84 mesiacoch)

	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
(Najlepší stupeň odpovede)		
Hematologická odpoveď		
Podiel CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Cytogenetická odpoveď		
Veľká odpoveď n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Kompletná CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Čiastočná CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulárna odpoveď**		
Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veľká odpoveď po 24 mesiacoch (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov test		
** percentuálne podiely molekulárnej odpovede sú založené na dostupných vzorkách		
Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): WBC < 10 x 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie		
Kritériá cytogenetickej odpovede: kompletná (0% Ph+ metafáz), čiastočná (1–35%), malá (36–65%) alebo minimálna (66–95%). Veľká odpoveď (0–35%) zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede.		
Kritériá veľkej molekulárnej odpovede: v periférnej krvi zníženie množstva transkriptov Bcr-Abl ≥ 3 logaritmy (namerané pomocou PCR stanovenia reverznej transkriptázy v reálnom čase) oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.		

Miera kompletnej hematologickej odpovede, veľkej cytogenetickej odpovede a kompletnej cytogenetickej odpovede pri liečbe prvej línie sa odhadla pomocou metódy Kaplan-Meiera, pri ktorej pacienti bez odpovede na liečbu boli vylúčení v čase posledného vyšetrenia. Odhadované kumulatívne počty odpovedí pri liečbe prvej línie Glivecom stanovené touto metódou sa zlepšili od 12 mesiacov liečby do 84 mesiacov liečby nasledovným spôsobom: CHR z 96,4% na 98,4% a CCyR zo 69,5% na 87,2%.

Pri 7 rokoch následného sledovania bolo v skupine Glivecu 93 (16,8%) príhod progresie: 37 (6,7%) zahŕňalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickej krízy, 31 (5,6%) stratu MCyR, 15 (2,7%) stratu CHR alebo zvýšenie počtu WBC a 10 (1,8%) úmrtí nesúvisiacich s CML. Naproti tomu v skupine IFN+Ara-C bolo 165 (29,8%) príhod, z ktorých 130 sa vyskytlo počas liečby prvej línie IFN+Ara-C.

Odhadovaný podiel pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy po 84 mesiacoch bol významne vyšší v skupine Glivecu v porovnaní so skupinou IFN (92,5% oproti 85,1%, $p < 0,001$). Ročný výskyt progresií do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy sa znižoval s trvaním liečby a dosahoval menej ako 1% ročne vo štvrtom a piatom roku. Odhadovaný podiel prežívania bez progresie po 84 mesiacoch bol 81,2% v skupine Glivecu a 60,6% v kontrolnej skupine ($p < 0,001$). Ročné počty progresií akéhokoľvek typu pri Glivecu časom tiež klesali.

Celkovo zomrelo 71 (12,8%) pacientov v skupine Glivecu a 85 (15,4%) v skupine IFN+Ara-C. Po 84 mesiacoch je odhadované celkové prežívanie 86,4% (83, 90) oproti 83,3% (80, 87) v randomizovaných skupinách Glivecu a IFN+Ara-C ($p = 0,073$, log-rank test). Tento parameter času-do-príhody je veľmi ovplyvnený vysokým počtom zmeny liečby z IFN+Ara-C na Glivec. Účinok liečby Glivecom na prežívanie v chronickej fáze novodiagnostikovanej CML sa ďalej skúmal v retrospektívnej analýze vyššie uvedených údajov o Glivecu spolu s primárnymi údajmi z ďalšieho klinického skúšania fázy III, v ktorom sa použili IFN+Ara-C ($n = 325$) v rovnakom režime. V tejto retrospektívnej analýze sa preukázalo, že Glivec je lepší ako IFN+Ara-C vzhľadom na celkové prežívanie ($p < 0,001$); počas 42 mesiacov zomrelo 47 (8,5%) pacientov liečených Glivecom a 63 (19,4%) pacientov liečených IFN+Ara-C.

Stupeň cytogenetickej odpovede a molekulárnej odpovede mal jednoznačný vplyv na dlhodobé výsledky u pacientov liečených Glivecom. Zatiaľ čo odhadovaných 96% (93%) pacientov s CCyR (PCyR) po 12 mesiacoch nemalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickej krízy po 84 mesiacoch, len 81% pacientov bez MCyR po 12 mesiacoch nemalo progresiu do pokročilej CML po 84 mesiacoch ($p < 0,001$ celkovo, $p = 0,25$ medzi CCyR a PCyR). U pacientov so znížením množstva transkriptov Bcr-Abl o najmenej 3 logaritmy po 12 mesiacoch bola pravdepodobnosť 99%, že zostanú bez progresie do akcelerovanej fázy/blastickej krízy po 84 mesiacoch. Nálezy boli podobné v analýze po 18 mesiacoch ako hraničnej hodnote.

V tomto klinickom skúšaní boli povolené zvýšenia dávky zo 400 mg denne na 600 mg denne, potom zo 600 mg denne na 800 mg denne. Po 42 mesiacoch následného sledovania došlo u 11 pacientov k potvrdenej strate (v priebehu 4 týždňov) cytogenetickej odpovede. Z týchto 11 pacientov sa zvýšila dávka až na 800 mg denne u 4 pacientov, z ktorých 2 znovu dosiahli cytogenetickú odpoveď (1 čiastočnú a 1 kompletnú, pričom tento pacient dosiahol aj molekulárnu odpoveď), zatiaľ čo u 7 pacientov, u ktorých sa nezvýšila dávka, iba jeden znovu dosiahol kompletnú cytogenetickú odpoveď. Percentuálna hodnota niektorých nežiaducich reakcií bola vyššia u 40 pacientov, ktorým sa dávka zvýšila na 800 mg denne v porovnaní s populáciou pacientov pred zvýšením dávky ($n = 551$). K častejším nežiaducim reakciám patrili gastrointestinálne krvácania, konjunktivitída a zvýšenie aminotransferáz alebo bilirubínu. Iné nežiaduce reakcie boli hlásené s nižším alebo rovnakým výskytom.

Chronická fáza, zlyhanie interferónu

532 dospelých pacientov sa liečilo začiatočnou dávkou 400 mg. Pacienti sa rozdelili do troch hlavných kategórií: hematologické zlyhanie (29%), cytogenetické zlyhanie (35%), alebo neznášanlivosť interferónu (36%). Pacienti predtým dostávali liečbu IFN s mediánom trvania 14 mesiacov v dávkach $\geq 25 \times 10^6$ IU/týždeň a všetci boli v neskorej chronickej fáze s mediánom času od stanovenia diagnózy 32 mesiacov. Primárnou premennou účinnosti v tomto klinickom skúšaní bol stupeň veľkej cytogenetickej odpovede (kompletnej a čiastočnej odpovede, 0 až 35% Ph+ metafáz v kostnej dreni).

V tomto klinickom skúšaní sa u 65% pacientov dosiahla veľká cytogenetická odpoveď, ktorá bola kompletná u 53% (potvrdená u 43%) pacientov (Tabuľka 3). Kompletná hematologická odpoveď sa dosiahla u 95% pacientov.

Akcelerovaná fáza

Zaradených bolo 235 dospelých pacientov v akcelerovanej fáze ochorenia. Prvých 77 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 158 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie (t.j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. Potvrdená hematologická odpoveď sa dosiahla u 71,5% pacientov (Tabuľka 3). Dôležité je, že 27,7% pacientov dosiahlo aj veľkú cytogenetickú odpoveď, ktorá bola kompletná u 20,4% (potvrdená u 16%) pacientov. U pacientov liečených dávkou 600 mg je súčasný odhad mediánu prežívania bez progresie ochorenia 22,9 a celkového prežívania 42,5 mesiacov.

Myeloidná blastická kríza

Zaradených bolo 260 pacientov v myeloidnej blastickej kríze. 95 (37%) z nich dostalo predtým chemoterapiu ako liečbu buď akcelerovanej fázy, alebo blastickej krízy („predliečení pacienti“), zatiaľ čo 165 (63%) liečbu nedostalo („neliečení pacienti“). Prvých 37 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 223 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy CML, pri čom sa použili rovnaké kritériá ako v klinickom skúšaní pri akcelerovanej fáze. V tomto klinickom skúšaní sa u 31% pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36% u predtým neliečených pacientov a 22% u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33%) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16%, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

Lymfoidná blastická kríza

Do klinických skúšaní fázy I bol zaradený obmedzený počet pacientov ($n=10$). Podiel hematologickej odpovede bol 70% a jej trvanie 2–3 mesiace.

Tabuľka 3 Odpoveď u dospelých s CML v klinických skúšaníach

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37 mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN (n=532)	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5 mesiacoch Akcelerovaná fáza (n=235)	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38 mesiacoch Myeloidná blastická kríza (n=260)
	% pacientov (CI _{95%})		
Hematologická odpoveď ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	95%	42%	8%
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	Nedá sa použiť	12%	5%
Návrat do chronickej fázy (RTC)	Nedá sa použiť	17%	18%
Veľká cytogenetická odpoveď ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Čiastočná	12%	7%	8%
<p>¹ Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): CHR: klinické skúšanie 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, trombocyty < 450 x 10⁹/l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie] a klinické skúšania 0102 a 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocyty ≥ 100 x 10⁹/l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5% a žiadne extramedulárne postihnutie] NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l (len klinické skúšanie 0102 a 0109) RTC: blasty v BM a PB < 15%, blasty+promyelocyty v BM a PB < 30%, bazofily v PB < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene (len klinické skúšania 0102 a 0109) BM = kostná dreň, PB = periférna krv</p> <p>² Kritériá cytogenetickej odpovede: Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0% Ph+ metafáz), čiastočné (1–35%)</p> <p>³ Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatčom vyšetrení kostnej drene.</p>			

Pediatrická populácia

Celkovo bolo zaradených 26 pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov buď s CML v chronickej fáze (n=11), alebo s CML v blastickej kríze alebo s Ph+ akútnymi leukémiami (n=15) do klinického skúšania fázy I so stupňujúcim sa dávkovaním. Bola to skupina intenzívne predliečených pacientov, z ktorých predtým 46% dostalo transplantáciu kostnej drene (BMT) a 73% kombinovanú chemoterapiu. Pacienti dostávali Glivec v dávke 260 mg/m²/deň (n=5), 340 mg/m²/deň (n=9), 440 mg/m²/deň (n=7) a 570 mg/m²/deň (n=5). Z deviatich pacientov v chronickej fáze CML, u ktorých sú dostupné cytogenetické údaje, dosiahli štyria (44%) kompletnú a traja (33%) čiastočnú cytogenetickú odpoveď, s podielom MCyR 77%.

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával Glivec v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušenia, ak neboli prítomné toxické príznaky obmedzujúce dávku. Liečba Glivecom vyvoláva rýchlu odpoveď u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML, s CHR 78% po 8 týždňoch liečby. Vysoký stupeň CHR sprevádza vývoj kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) dosahujúcej 65%, ktorá je porovnateľná s výsledkami pozorovanými u dospelých. Navyše sa u 16% pozorovala čiastočná cytogenetická odpoveď (PCyR) s MCyR 81%. U väčšiny pacientov, ktorí dosiahli CCyR, sa vyvinula CCyR medzi 3. a 10. mesiacom, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera bol 5,6 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre Glivec u všetkých vekových podskupín detí a dospievajúcich s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (translokácia bcr-abl) (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

Novodiagnostikovaná Ph+ ALL

V kontrolovanom klinickom skúšaní (ADE10) porovnávajúcom imatinib a indukčnú chemoterapiu u 55 novodiagnostikovaných pacientov vo veku 55 rokov a viac sa pri imatinibe podanom ako monoterapii dosiahol významne vyšší podiel kompletnej hematologickej odpovede ako pri chemoterapii (96,3% oproti 50%; p=0,0001). Keď sa imatinib podal ako záchranná liečba pacientom, ktorí nereagovali alebo slabo reagovali na chemoterapiu, dosiahla sa kompletná hematologická odpoveď u 9 (81,8%) z 11 pacientov. Tento klinický účinok sa spájal s väčším poklesom transkriptov bcr-abl u pacientov liečených imatinibom oproti skupine liečených chemoterapiou po 2 týždňoch liečby (p=0,02). Všetci pacienti dostávali po začatí liečby imatinib a konsolidačnú chemoterapiu (pozri Tabuľku 4) a hladiny transkriptov bcr-abl boli po 8 týždňoch rovnaké v oboch skupinách. Ako sa očakávalo vzhľadom na usporiadanie klinického skúšania, nepozoroval sa rozdiel v trvaní remisie, prežívaní bez ochorenia alebo celkovom prežívaní, hoci pacienti s kompletnou molekulárnou odpoveďou a pretrvávajúcim minimálnym zvyškovým ochorením mali lepšie výsledky z hľadiska trvania remisie (p=0,01) aj prežívania bez ochorenia (p=0,02).

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických skúšaniach (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri Tabuľku 4) sa dosiahol podiel kompletnej hematologickej odpovede 93% (147 zo 158 vyhodnotiteľných pacientov) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 90% (19 z 21 vyhodnotiteľných pacientov). Podiel kompletnej molekulárnej odpovede bol 48% (49 zo 102 vyhodnotiteľných pacientov). Prežívanie bez ochorenia (DFS) a celkové prežívanie (OS) konštantne prekračovali 1 rok a boli lepšie ako historická kontrola (DFS p<0,001; OS p<0,0001) v dvoch klinických skúšaniach (AJP01 a AUS01).

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22-25, 29-32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1-20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; Prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; Mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; Metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinické skúšanie ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; Daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6-7, 13-14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26-46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; Vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Klinické skúšanie AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1; Daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-3; Vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; Prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1; Prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5

Klinické skúšanie AUS01	
Indukčno-konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1-3; Vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11; Doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4; DEX 40 mg/deň v dňoch 1-4 a 11-14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (celkovo 8 cyklov)
Udržiavacia liečba	VCR 2 mg i.v. každý mesiac počas 13 mesiacov; Prednizolón 200 mg perorálne, 5 dní v mesiaci počas 13 mesiacov
Všetky režimy liečby zahŕňajú podanie steroidov na profylaxiu CNS.	
Ara-C: cytozínarabinozid; CP: cyklofosamid; DEX: dexametazón; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurín; VM26: tenipozid; VCR: vinkristín; IDA: idarubicín; i.v.: intravenózne	

Pediatrická populácia

V štúdií I2301 - otvorenom, multicentrickom, sekvenčne kohortnom, nerandomizovanom klinickom skúšaní fázy III bolo celkovo zaradených 93 detských, dospelých a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení Glivecom (340 mg/m²/deň) v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou po indukčnej liečbe. Glivec sa podával striedavo v kohortách 1-5, s predlžovaním dĺžky liečby a skorším nástupom liečby od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba Glivecom (najdlhšie trvanie liečby s nepretržitým denným dávkovaním Glivecu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozície Glivecu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n=50) zlepšili v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n=120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez Glivecu 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) (69,6% oproti 31,6%). Odhadované 4-ročné celkové prežívanie (OS) u pacientov v kohorte 5 bolo 83,6% v porovnaní s 44,8% u historických kontrolných prípadov. 20 z 50 (40%) pacientov v kohorte 5 dostalo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Tabuľka 5 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom v štúdií I2301

Konsolidačný blok 1 (3 týždne)	VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dávka q3h, x 8 dávok/deň, i.v.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 6-15 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Metotrexát i.t. (upravený podľa veku): IBA deň 1 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 8, 15
Konsolidačný blok 2 (3 týždne)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): deň 1 ARA-C (3 g/m ² /dávka q 12 h x 4, i.v.): dni 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 4-13 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire
Reindukčný blok 1 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21

Intenzifikačný blok 1 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16, a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): deň 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1–4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1.deň v 5.cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
---	--

G-CSF = faktor stimulujúci kolónie granulocytov, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, i.v. = intravenózne, s.c. = subkutánne, i.t. = intratekálne, p.o. = perorálne, i.m. = intramuskulárne, ARA-C = cytarabín, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristín, DEX = dexametazón, DAUN = daunorubicín, 6-MP = 6-merkaptopurín, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA= 2-merkaptotán sulfonát sodný, iii= alebo pokiaľ hladiny MTX sú pod úrovňou < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodín, Gy= Gray

Štúdia AIT07 bolo multicentrické, otvorené, randomizované skúšanie fázy II/III, ktoré zahŕňalo 128 pacientov (1 až < 18 rokov) liečených imatinibom v kombinácii s chemoterapiou. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie sa zdajú byť v zhode s bezpečnostným profilom imatinibu u pacientov s Ph+ ALL.

Relaps/refraktérna Ph+ ALL

Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotiteľnou odpoveďou sa dosiahol podiel hematologickej odpovede 30% (9% kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 23%. (Treba vziať do úvahy, že 353 zo 411 pacientov bolo liečených v programe rozšíreného prístupu k liečbe bez získania údajov o primárnej odpovedi.) Medián času do progresie v celej populácii 411 pacientov s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje boli podobné pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov.

Klinické skúšania pri MDS/MPD

Skúsenosti s Glivecom v tejto indikácii sú veľmi obmedzené a zakladajú sa na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede. Nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinický prínos alebo predĺženie prežívania. V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval Glivec u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia proteínyrozinkínázami Abl, Kit alebo PDGFR. Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 7 pacientov s MDS/MPD, ktorí dostávali 400 mg Glivecu denne. U troch pacientov sa dosiahla kompletná hematologická odpoveď (CHR) a jeden pacient mal čiastočnú hematologickú odpoveď (PHR). V čase pôvodnej analýzy sa u troch zo štyroch pacientov so zistenými preskupeniami génu PDGFR vyvinula hematologická odpoveď (2 CHR a 1 PHR). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 20 do 72 rokov.

U pacientov s myeloproliferatívnymi neoplazmami a s preskupením génu PDGFR- β, ktorí boli liečení Glivecom, sa za účelom zberu dlhodobých údajov o bezpečnosti a účinnosti vykonal observačný register (štúdia L2401). 23 pacientov zaradených v registri užilo Glivec s mediánom dennej dávky 264 mg (rozsah 100 až 400 mg) a s mediánom trvania 7,2 rokov (rozsah 0,1 až 12,7 rokov). Z ohľadom na observačný charakter registra boli hematologické, cytogeneticke a molekulárne údaje k hodnoteniu dostupné u 22, 9 a 17 z 23 zaradených pacientov, v uvedenom poradí. Za konzervatívneho predpokladu, že pacienti s chýbajúcimi údajmi nemali odpoveď na liečbu, sa CHR pozorovala u 20 z 23 (87 %) pacientov, CCyR u 9 z 23 (39,1 %) pacientov a MR u 11 z 23 (47,8 %) pacientov v uvedenom poradí. Ak by sa miera odpovede započítala u pacientov s aspoň jedným platným hodnotením, miera odpovede pre CHR, CCyR a MR bola 20 z 22 (90,9 %), 9 z 9 (100 %) a 11 zo 17 (64,7 %) v uvedenom poradí.

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. Dvadsaťjeden pacientov dostávalo 400 mg Glivecu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov ukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32-38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Medián podávania Glivecu týmto pacientom bol 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR; u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúzných transkriptov stanovených prostredníctvom RT-PCR. Medián zachovania hematologickej odpovede bol 49 mesiacov (rozmedzie 19-60) a cytogenetickej odpovede 47 mesiacov (rozmedzie 16-59). Celkové prežívanie je 65 mesiacov od stanovenia diagnózy (rozmedzie 25-234). Podávanie Glivecu pacientom bez génovej translokácie spravidla neprináša žiadne zlepšenie.

U pediatrických pacientov s MDS/MPD nie sú kontrolované klinické skúšania. V 4 publikáciách boli správy o 5 pacientoch s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 3 mesiacov do 4 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 92,5 do 340 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, cytogenetickú odpoveď a/alebo klinickú odpoveď.

Klinické skúšania pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval Glivec u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s proteínytyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg Glivecu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo Glivec v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitívita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitívou fúznej kinázy FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotené v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13-67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

U pediatrických pacientov s HES/CEL nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 3 pacientoch s HES a CEL spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 16 rokov a imatinib sa im podával v dávke 300 mg/m² denne alebo v dávkach od 200 do 400 mg denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, kompletnú cytogenetickú odpoveď a/alebo kompletnú molekulárnu odpoveď.

Klinické skúšania pri neresekovateľnom a/alebo metastazujúcom GIST

Vykonalo sa jedno otvorené, randomizované, nekontrolované medzinárodné klinické skúšanie 2. fázy s pacientmi s neresekovateľnými alebo metastazujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (GIST). V tomto skúšaní bolo zaradených a randomizovaných 147 pacientov, ktorí dostávali perorálne dávky buď 400 mg, alebo 600 mg raz denne počas až 36 mesiacov. Títo pacienti boli vo veku od 18 do 83 rokov a ich ochorenie bolo diagnostikované ako malígný neresekovateľný a/alebo metastazujúci GIST s pozitívou Kit. Imunohistochemické vyšetrenie sa rutinne vykonávalo s protilátkou proti Kit (A-4502, králičie polyklonálne antisérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) analýzou komplexom avidín-biotín-peroxidáza po izolovaní antigénu.

Primárny dôkaz účinnosti sa zakladal na stupni objektívnej odpovede. Nádory museli byť merateľné aspoň v jednom mieste ochorenia a definícia odpovede zodpovedala kritériám Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Najlepšia odpoveď nádoru v klinickom skúšaní STIB2222 (GIST)

Najlepšia odpoveď	Všetky dávky (n=147)	
	400 mg (n=73)	600 mg (n=74)
	n (%)	
Kompletná odpoveď	1 (0,7)	
Čiastočná odpoveď	98 (66,7)	
Stabilizované ochorenie	23 (15,6)	
Progredujúce ochorenie	18 (12,2)	
Nevyhodnotiteľná	5 (3,4)	
Neznáma	2 (1,4)	

Medzi obidvoma skupinami neboli rozdiely v stupni odpovede. Významný počet pacientov, ktorí mali v čase predbežnej analýzy stabilizované ochorenie, dosiahol čiastočnú odpoveď pri dlhšej liečbe (medián následného sledovania 31 mesiacov). Medián času do odpovede bol 13 týždňov (95% CI 12–23). Medián času do zlyhania liečby u pacientov s odpoveďou bol 122 týždňov (95% CI 106–147), zatiaľ čo u celkovej populácie v klinickom skúšaní to bolo 84 týždňov (95% CI 71–109). Medián celkového prežívania sa nedosiahol. Odhad prežívania podľa Kaplan-Meiera po 36 mesiacoch následného sledovania je 68%.

V dvoch klinických skúšaní (skúšanie B2222 a skúšanie medzi skupinami S0033) sa zvýšila denná dávka Glivecu na 800 mg u pacientov s progresiou pri nižších denných dávkach 400 mg alebo 600 mg. Denná dávka sa zvýšila na 800 mg u celkove 103 pacientov; po zvýšení dávky 6 pacientov dosiahlo čiastočnú odpoveď a 21 stabilizáciu ich ochorenia pri celkovej klinickej prospešnosti 26%. Podľa dostupných údajov o bezpečnosti sa zdá, že zvýšenie dávky na 800 mg denne u pacientov s progresiou pri nižších dávkach 400 mg alebo 600 mg denne neovplyvňuje bezpečnostný profil Glivecu.

Klinické skúšania adjuvantnej liečby GIST

Glivec v adjuvantnom použití sa skúmal v multicentrickom, dvojito zaslepenom, dlhodobom klinickom skúšaní fázy III kontrolovanom placebom (Z9001), do ktorého bolo zaradených 773 pacientov. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 18 do 91 rokov. Zaradení boli pacienti, ktorí mali histologickú diagnózu primárneho GIST s expresiou bielkoviny Kit potvrdenou imunochemicky a veľkosť nádoru bola ≥ 3 cm v najväčšom rozmere, s kompletnou hrubou resekciou primárneho GIST v období 14-70 dní pred registráciou. Po resekcii primárneho GIST boli pacienti randomizovaní do jednej z dvoch skupín: Glivec 400 mg/deň, alebo zodpovedajúce placebo počas jedného roka.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Glivec významne predĺžil RFS, 75% pacientov bolo bez recidívy po 38 mesiacoch v skupine Glivecu v porovnaní s 20 mesiacmi v skupine placebo (95% CI, [30 - neodhadnuteľné] a [14 - neodhadnuteľné] v uvedenom poradí); (pomer rizika = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Po jednom roku bolo celkové RFS významne lepšie pri Glivecu (97,7%) v porovnaní s placebom (82,3%), ($p < 0,0001$). Riziko recidívy sa tak znížilo približne o 89% v porovnaní s placebom (pomer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Riziko recidívy po chirurgickom zákroku u pacientov s primárnym GIST sa retrospektívne vyhodnotilo na základe nasledujúcich prognostických faktorov: veľkosť nádoru, mitotický index, miesto výskytu nádoru. Údaje o mitotickom indexe boli dostupné u 556 zo 713 pacientov populácie určenej na liečbu (ITT). Výsledky analýz podskupín podľa klasifikácie rizika United States National Institutes of Health (NIH) a Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) sú uvedené v Tabuľke 7.

Žiadny prínos sa nepozoroval v skupinách s nízkym a veľmi nízkym rizikom. Nepozoroval sa prínos vzhľadom na celkové prežívanie.

Tabuľka 7 Zhrnutie analýz RFS v klinickom skúšaní Z9001 podľa klasifikácie rizika NIH a AFIP

Kritériá rizika	Miera rizika	% pacientov	Počet udalostí / počet pacientov Glivec oproti placebo	Celkový pomer rizika (95%CI)*	Podiel RFS (%)	
					12 mesiacov	24 mesiacov
					Glivec oproti placebo	Glivec oproti placebo
NIH	Nízka	29,5	0/86 oproti 2/90	N.E.	100 oproti 98,7	100 oproti 95,5
	Stredná	25,7	4/75 oproti 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 oproti 94,8	97,8 oproti 89,5
	Vysoká	44,8	21/140 oproti 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 oproti 64,0	80,7 oproti 46,6
AFIP	Veľmi nízka	20,7	0/52 oproti 2/63	N.E.	100 oproti 98,1	100 oproti 93,0
	Nízka	25,0	2/70 oproti 0/69	N.E.	100	97,8 oproti 100
	Stredne vysoká	24,6	2/70 oproti 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 oproti 90,8	97,9 oproti 73,3
	Vysoká	29,7	16/84 oproti 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 oproti 56,1	79,9 oproti 41,5

* Celé obdobie sledovania; N.E. – nemožno odhadnúť

V druhom multicentrickom otvorenom klinickom skúšaní fázy III (SSG XVIII/AIO) sa porovnávala liečba Glivecom 400 mg/deň trvajúca 12 mesiacov s liečbou trvajúcou 36 mesiacov u pacientov po chirurgickej resekcii GIST a s jedným z nasledujúcich kritérií: priemer nádoru > 5 cm a počet mitóz > 5/50 v zornom poli s vysokým rozlíšením (HPF); alebo priemer nádoru > 10 cm a akýkoľvek počet mitóz, alebo nádor akejkolvek veľkosti a počet mitóz > 10/50 HPF, alebo rozpad nádorov v peritoneálnej dutine. Celkovo 397 pacientov dalo súhlas a bolo randomizovaných v klinickom skúšaní (199 pacientov do skupiny 12 mesiacov a 198 pacientov do skupiny 36 mesiacov), medián veku bol 61 rokov (rozmedzie od 22 do 84 rokov). Medián času sledovania bol 54 mesiacov (od dátumu randomizácie do ukončenia zberu údajov), pri celkovo 83 mesiacoch medzi randomizáciou prvého pacienta a dátumom ukončenia zberu údajov.

Primárnym parametrom v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkolvek príčiny.

Liečba Glivecom trvajúca 36 mesiacov významne predĺžila RFS v porovnaní s 12 mesiacmi liečby Glivecom (s celkovým pomerom rizika (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (Tabuľka 8, Obrázok 1).

Okrem toho 36 mesiacov liečby Glivecom významne predĺžilo celkové prežívanie (OS) v porovnaní s 12 mesiacmi liečby Glivecom (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabuľka 8, Obrázok 2).

Dlhšie trvanie liečby (> 36 mesiacov) môže oddialiť nástup ďalších recidív; vplyv liečby na celkové prežívanie však zostáva neznámy.

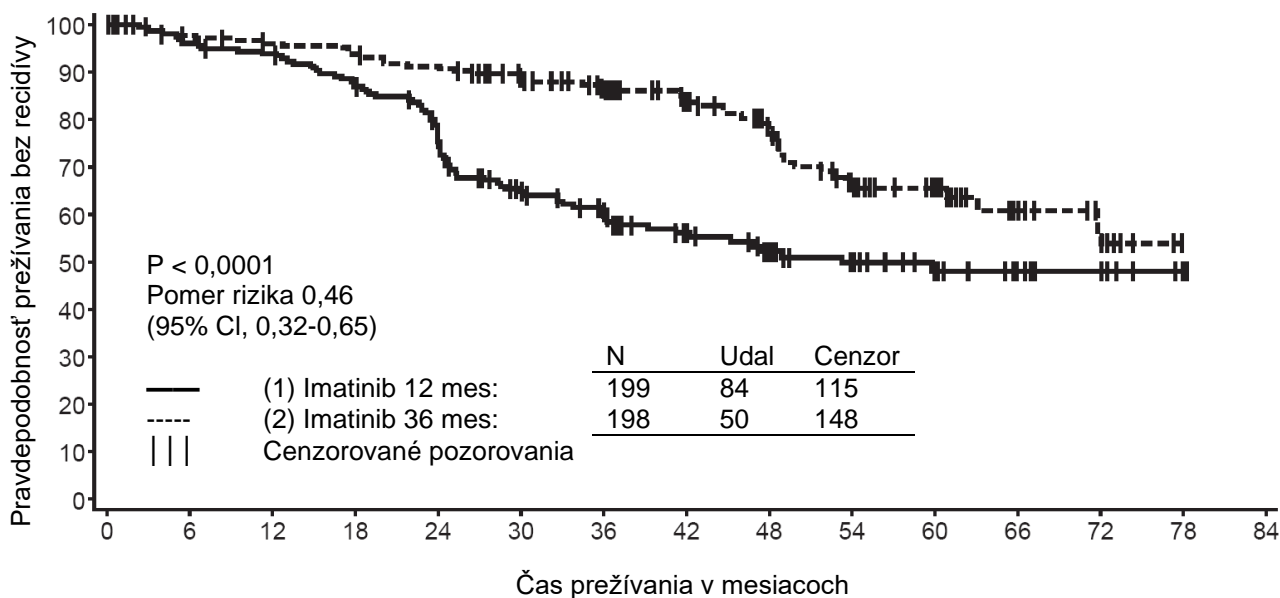
Celkový počet úmrtí bol 25 v skupine 12 mesiacov liečby a 12 v skupine 36 mesiacov liečby.

Liečba imatinibom trvajúca 36 mesiacov bola lepšia ako liečba trvajúca 12 mesiacov v analýze ITT, t.j. zahŕňajúcej celú populáciu v klinickom skúšaní. V plánovanej analýze podskupín podľa typu mutácie HR pre RFS pri 36 mesiacoch liečby u pacientov s mutáciou exonu 11 bol 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Pre iné podskupiny s menej častými mutáciami nemožno vyvodiť uzávery pre malý počet pozorovaných udalostí.

Tabuľka 8 12 mesiacov a 36 mesiacov liečby Glivecom (klinické skúšanie SSGXVIII/AIO)

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

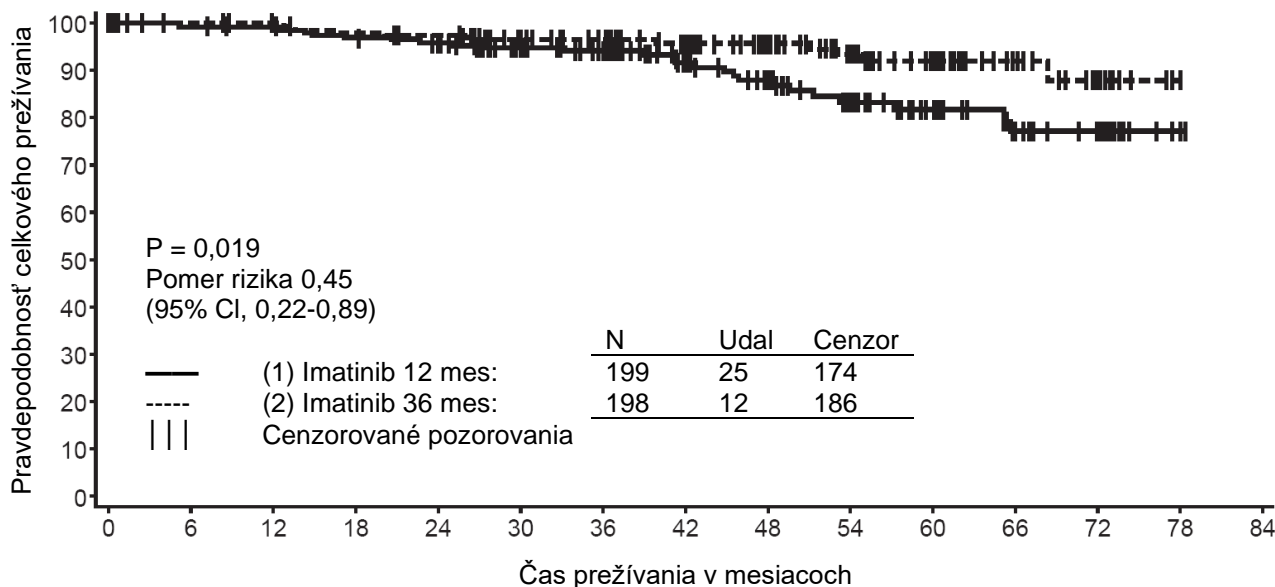
Obrázok 1 Odhady primárneho parametra prežívania bez recidívy podľa Kaplan-Meiera (populácia ITT)



V riziku : udalosti

(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

Obrázok 2 Odhady celkového prežívania podľa Kaplan-Meiera (populácia ITT)



V riziku : udalosti

(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	

U pediatrických pacientov s GIST s pozitívnou c-Kit nie sú kontrolované klinické skúšania.

V 7 publikáciách boli správy o 17 pacientoch s GIST (s mutáciami Kit a PDGFR alebo bez nich). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 8 do 18 rokov a imatinib sa im podával v adjuvantnej liečbe, ako aj pri metastázach v dávkach od 300 do 800 mg denne. U väčšiny pediatrických pacientov liečených pre GIST chýbali údaje potvrdzujúce mutácie c-kit alebo PDGFR, čo mohlo viesť k zmiešaným klinickým výsledkom.

Klinické skúšania pri DFSP

Vykonalo sa jedno otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podával Glivec 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii a v čase zaradenia do klinického skúšania sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených Glivecom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov, boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) Glivecu denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22;q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu Glivecom.

U pediatrických pacientov s DFSP nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 5 pacientoch s DFSP a s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od novorodencov do 14 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 400 do 520 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli čiastočnú a/alebo kompletnú odpoveď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Glivecu

Farmakokinetika Glivecu sa hodnotila v rozmedzí dávok od 25 do 1 000 mg. Farmakokinetické profily v plazme sa stanovili v 1. deň a buď na 7., alebo 28. deň, keď koncentrácie v plazme dosiahli rovnovážny stav.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť imatinibu je 98%. Po perorálnom podaní bola medzi pacientmi vysoká variabilita hodnôt AUC imatinibu v plazme. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov sa miera absorpcie imatinibu trochu znížila (pokles C_{max} o 11% a predĺženie t_{max} o 1,5 hod) a o málo sa zmenšila hodnota AUC (7,4%) v porovnaní s podaním nalačno. Účinok gastrointestinálneho chirurgického zákroku na absorpciu liečiva pri neskoršom podávaní sa nesledoval.

Distribúcia

Pri klinicky významných koncentráciách sa na bielkoviny plazmy pri pokusoch *in vitro* viazalo približne 95% imatinibu, najviac na albumín a kyslý alfa-glykoproteín, s nízkym podielom viazaným na lipoproteíny.

Biotransformácia

Hlavným cirkulujúcim metabolitom u ľudí je N-demetylovaný piperazínový derivát, ktorý vykazuje *in vitro* podobnú účinnosť ako nezmenené liečivo. Zistilo sa, že hodnota AUC tohto metabolitu v plazme dosahuje len 16% AUC imatinibu. Väzba na bielkoviny plazmy N-demetylovaného metabolitu je podobná ako pri nezmenenom liečive.

Imatinib a jeho N-demetylovaný metabolit spolu predstavovali 65% cirkulujúcej rádioaktivity (AUC_{0-48h}). Zvyšná cirkulujúca rádioaktivita sa pripísala radu vedľajších metabolitov.

Výsledky *in vitro* ukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súčasné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol, hydroxymočovina, norfloxacin, penicilín V), len pri erytromycíne (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/l}$) a flukonazole (IC_{50} 118 $\mu\text{mol/l}$) sa preukázala inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá by mohla byť klinicky významná.

Ukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečeneových mikrozómoch boli 27, 7,5 a 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2–4 $\mu\text{mol/l}$, z čoho vyplýva, že je možná inhibícia metabolizmu súčasne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluorouracilu, ale inhiboval metabolizmus paklitaxelu ako následok kompetitívnej inhibície CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$). Táto hodnota K_i je oveľa vyššia ako očakávané hladiny imatinibu v plazme pacientov, z čoho vyplýva, že sa neočakáva interakcia pri súčasnom podávaní imatinibu s 5-fluorouracilom, ani s paklitaxelom.

Eliminácia

Pri stanovení zlúčenín po perorálnom podaní imatinibu označeného ^{14}C sa približne 81% dávky našlo v priebehu 7 dní v stolici (68% dávky) a v moči (13% dávky). Ako nezmenený imatinib sa vylúčilo 25% dávky (5% močom, 20% stolicou), zvyšok boli metabolity.

Farmakokinetika v plazme

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom bol $t_{1/2}$ asi 18 hodín, z čoho možno usudzovať, že podávanie 1-krát denne postačuje. Zvyšovanie priemernej hodnoty AUC so zvyšujúcou sa dávkou bolo po perorálnom podaní imatinibu lineárne a úmerné dávke v rozmedzí 25–1 000 mg. Kinetika imatinibu sa pri opakovanom podávaní nemenila a pri rovnovážnom stave a podávaní 1-krát denne bola akumulácia 1,5- až 2,5-násobná.

Farmakokinetika u pacientov s GIST

U pacientov s GIST bola expozícia v rovnovážnom stave 1,5-násobne vyššia, ako sa pozorovala u pacientov s CML pri rovnakom dávkovaní (400 mg denne). Pri predbežnej analýze farmakokinetiky v skupine pacientov s GIST sa zistilo, že tri premenné (albumín, WBC a bilirubín) majú štatisticky významnú súvislosť s farmakokinetikou imatinibu. Znížené hodnoty albumínu spôsobili zníženie klírensu (CL/f) a vyššie hodnoty WBC mali za následok zníženie CL/f. Tieto súvislosti však nie sú natoľko významné, aby si vyžiadali úpravu dávkovania. V tejto skupine pacientov môže prítomnosť metastáz v pečeni viesť k insuficiencii pečene a zníženiu metabolizmu.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Pri analýze farmakokinetiky u špeciálnych skupín pacientov s CML sa zistil len malý vplyv veku na distribučný objem (zvýšenie o 12% u pacientov vo veku > 65 rokov). Táto zmena sa nepovažuje za klinicky významnú. Vplyv telesnej hmotnosti na klírens imatinibu je taký, že u pacienta s hmotnosťou 50 kg sa očakáva priemerný klírens 8,5 l/hod, zatiaľ čo u pacienta s hmotnosťou 100 kg sa klírens zvýši na 11,8 l/hod. Tieto zmeny sa nepovažujú za dostačujúce, aby bolo potrebné upraviť dávkovanie na základe kg telesnej hmotnosti. Pohlavie nemá vplyv na kinetiku imatinibu.

Farmakokinetika u detí

Tak ako aj u dospelých pacientov, imatinib sa rýchlo resorboval po perorálnom podaní u pediatrických pacientov v klinických skúšaníach fázy I aj fázy II. Dávkami 260 a 340 mg/m²/deň sa u detí dosiahla rovnaká expozícia ako dávkami 400 mg a 600 mg u dospelých pacientov. Porovnaním AUC₍₀₋₂₄₎ na 8. a 1. deň pri hladine dávok 340 mg/m²/deň sa zistilo, že dochádza k 1,7-násobnej akumulácii liečiva po opakovanom podávaní raz denne.

Podľa združenej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL alebo iné hematologické poruchy liečené imatinibom) sa klírens imatinibu zvyšuje s narastajúcou plochou povrchu tela (BSA). Po korekcii vplyvu plochy povrchu tela nemali ostatné demografické údaje ako vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti klinicky významný účinok na expozíciu imatinibu. Analýza potvrdila, že expozícia imatinibu u pediatrických pacientov dostávajúcich dávku 260 mg/m² raz denne (neprekračujú dávku 400 mg raz denne) alebo 340 mg/m² raz denne (neprekračujú dávku 600 mg raz denne) bola podobná ako u dospelých pacientov dostávajúcich dávku imatinibu 400 mg alebo 600 mg raz denne.

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému stúpnutiu plazmatického AGP, na ktorý sa imatinib pevne viaže. Klírens imatinibu ako voľného liečiva je pravdepodobne podobný u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a normálnou funkciou obličiek, pretože vylučovanie obličkami predstavuje pri imatinibe len menej významnú dráhu eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hoci výsledky farmakokinetickej analýzy ukázali, že medzi jedincami je značná variabilita, priemerná expozícia imatinibu sa nezvýšila u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil predklinickej bezpečnosti imatinibu sa stanovil na potkanoch, psoch, opiciach a králikoch.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc ukázali malé až stredne veľké hematologické zmeny, ktoré sprevádzali zmeny kostnej drene u potkanov a psov.

Pečeň bola cieľovým orgánom u potkanov a psov. Mierne až stredne veľké zvýšenie aminotransferáz a malý pokles hladín cholesterolu, triacylglycerolov, celkových bielkovín a albumínu sa pozorovali u oboch druhov zvierat. V pečeni potkanov sa nezistili žiadne histopatologické zmeny. Prejavy závažnej toxicity sa pozorovali v pečeni psov, ktorí dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu pečeňových enzýmov, hepatocelulárnej nekróze, nekróze žlčových ciest a hyperplázii žlčových ciest.

Toxicita pre obličky sa pozorovala u opíc, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov a u ktorých vznikla ložisková mineralizácia, rozšírenie obličkových tubulov a tubulárna nefróza. Zvýšenie dusíka močoviny v krvi (BUN) a kreatinínu sa pozorovalo u niekoľkých zvierat. Hyperplázia prechodného epitelu v obličkovej papile a v močovom mechúre bez zmien biochemických ukazovateľov v sére a moči sa pozorovala u potkanov, ktoré dostávali dávky ≥ 6 mg/kg v štúdiu trvajúcej 13 týždňov. Pri chronickom podávaní imatinibu sa pozoroval zvýšený výskyt oportúnnych infekcií.

V štúdiu na opiciach trvajúcej 39 týždňov sa nezistila NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) ani pri najnižšej dávke 15 mg/kg, čo je približne jedna tretina maximálnej dávky 800 mg u ľudí, prepočítanej na povrch tela. Liečba mala za následok zhoršenie normálne potlačených infekcií malárie u týchto zvierat.

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri jednom skúšaní *in vitro* na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii. Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

V štúdiu fertility sa po podávaní potkaním samcom počas 70 dní pred párením znížila hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov a podiel pohyblivých spermíí pri dávke 60 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na povrch tela. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg. Malý až stredne veľký pokles spermatogenézy sa tiež pozoroval u psov pri perorálnych dávkach ≥ 30 mg/kg. Keď sa potkaním samiciam podával imatinib počas 14 dní pred párením a potom až do 6. dňa gravidity, neovplyvnilo to párenie, ani počet gravidných samíc. Pri dávke 60 mg/kg u potkaních samíc došlo k významnej poimplantačnej strate plodov a k zníženiu počtu živých plodov. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg.

V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine dávky 45 mg/kg/deň pozoroval červený vaginálny výtok buď na 14., alebo na 15. deň gravidity. Pri tejto dávke sa zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat, ako aj úmrtí mláďat v dňoch 0 až 4 po pôrode. U potomkov F₁ bola pri tejto hladine dávok nižšia priemerná telesná hmotnosť od narodenia až po utratenie zvierat a počet mláďat, ktoré splnili kritérium oddelenia predkožky, sa mierne znížil. Plodnosť u F₁ nebola ovplyvnená, ale pri dávke 45 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet resorpcií a znížený počet životaschopných plodov. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) u matiek aj generácie F₁ bola 15 mg/kg/deň (štvrtina maximálnej dávky u ľudí, ktorá je 800 mg).

Imatinib bol teratogénny u potkanov, keď sa podával počas organogenézy v dávkach ≥ 100 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na povrch tela. Teratogénne účinky zahŕňali exencefáliu alebo encefalokélu a neprítomnosť alebo zmenšenie frontálnych a neprítomnosť parietálnych kostí. Tieto účinky sa nezistili pri dávkach ≤ 30 mg/kg.

V toxikologickej vývojovej štúdiu u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 postpartum) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov. V tejto štúdiu bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

V štúdiu karcinogenity na potkanoch, trvajúcej 2 roky, malo podávanie imatinibu v dávkach 15, 30 a 60 mg/kg/deň za následok štatisticky významné skrátenie života u samcov pri 60 mg/kg/deň a u samíc pri ≥ 30 mg/kg/deň. Histopatologické vyšetrenie potomstva ukázalo kardiomyopatiu (obe pohlavia), chronickú progresívnu nefropatiu (samice) a papilóm predkožkovej žľazy ako hlavné príčiny smrti alebo dôvody na utratenie. Cieľovými orgánmi pre neoplastické zmeny boli obličky, močový mechúr, uretra, predkožková a klitorisová žľaza, tenké črevo, prištítna telieska, nadobličky a bezžľazová časť žalúdka.

Papilómy/karcinómy predkožkovej/klitorisovej žľazy sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň a vyšších, čo predstavuje približne 0,5- alebo 0,3-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň, a 0,4-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 15 mg/kg/deň. Adenóm/karcinóm obličiek, papilóm močového mechúra a uretry, adenokarcinómy tenkého čreva, adenómy prištítnych teliesok, benígne a malígne nádory drene nadobličiek a papilómy/karcinómy bezžľazovej časti žalúdka sa zaznamenali pri 60 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 1,7- alebo 1-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

Mechanizmus a významnosť týchto nálezov v štúdiu karcinogenity na potkanoch nie sú ešte u ľudí objasnené.

Non-neoplastické lézie, ktoré sa nezistili v predchádzajúcich predklinických štúdiách, boli v kardiovaskulárnom systéme, pankrease, endokrinných orgánoch a zuboch. Najdôležitejšie zmeny zahŕňali hypertrofiu a dilatáciu srdca, ktoré viedli u niektorých zvierat k príznakom insuficiencie srdca.

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza

krospovidón

hypromelóza

Stearát horečnatý

koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obalová vrstva:

červený oxid železitý (E172)

žltý oxid železitý (E172)

makrogoly

mastenec

hypromelóza

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Glivec 400 mg filmom obalené tablety

Uchovávajú sa pri teplote do 25°C.

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

Blistre PVC/hliník

Balenia obsahujú 20, 60, 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Blistre PVDC/hliník

Balenia obsahujú 60, 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Glivec 400 mg filmom obalené tablety

Blistre PVDC/hliník

Balenia obsahujú 10, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

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 filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. novembra 2001
Dátum posledného predĺženia registrácie: 07. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Tvrde kapsuly

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Filmom obalené tablety

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg tvrdé kapsuly
imatinib

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

24 tvrdých kapsúl
48 tvrdých kapsúl
96 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl
180 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte len podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glivec 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg kapsuly
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg filmom obalené tablety
imatinib

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte len podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glivec 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 100 mg tablety
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 400 mg filmom obalené tablety
imatinib

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte len podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte pri teplote do 25°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glivec 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Glivec 400 mg tablety
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Glivec 100 mg tvrdé kapsuly imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Glivec a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Glivec
3. Ako užívať Glivec
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Glivec
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Glivec a na čo sa používa

Glivec je liek, ktorý obsahuje liečivo nazývané imatinib. Tento liek účinkuje tak, že bráni množeniu abnormálnych buniek pri ochoreniach uvedených nižšie. Patria k nim niektoré druhy rakoviny.

Glivecom sa lieči u dospelých a detí:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré abnormálne biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.
- **Akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph-pozitívna ALL).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Akútna lymfoblastická leukémia je druhom leukémie, pri ktorej určité abnormálne biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto buniek.

Glivecom sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Gastrointestinálne strómové nádory (GIST).** GIST je rakovina žalúdka a čriev. Vzniká z nekontrolovaného množenia buniek podporných tkanív týchto orgánov.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto buniek.

V ďalších častiach tejto písomnej informácie budeme používať skratky, keď sa bude hovoriť o týchto ochoreniach.

Ak sa chcete dozvedieť, ako Glivec účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Glivec

Glivec vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s liekmi používanými na liečbu rakoviny krvi alebo solídnych nádorov.

Dôsledne dodržujte všetky pokyny svojho lekára, aj keď sa budú líšiť od všeobecných údajov v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Glivec

- ak ste alergický na imatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi a neužívajte Glivec.**

Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergický, ale nie ste si istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Glivec, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Glivec by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.
- ak sa pri užívaní lieku Glivec vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užíjete Glivec.**

Počas užívania Glivecu môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám počas liečby Glivecom veľmi rýchlo zvýši telesná hmotnosť. Glivec môže spôsobiť, že telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).

Počas užívania Glivecu si lekár bude pravidelne overovať, či liek účinkuje. Pravidelne vám budú kontrolovať aj krv a telesnú hmotnosť.

Deti a dospelí

Glivecom sa lieči aj CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Niektoré deti a dospelí užíajúci Glivec môžu rásť pomalšie, ako je normálne. Lekár bude kontrolovať ich rast počas pravidelných návštev.

Iné lieky a Glivec

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (napr. paracetamol) a liekov z liečivých rastlín (napr. ľubovník bodkovaný), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Určité lieky môžu ovplyvniť účinok Glivecu, keď sa užívajú súčasne. Môžu zvýšiť alebo znížiť účinok Glivecu, čo má za následok buď zvýšenie vedľajších účinkov, alebo zníženie účinnosti Glivecu. Glivec môže rovnako ovplyvniť niektoré iné lieky.

Ak užívate lieky, ktoré bránia vzniku krvných zrazenín, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Glivec sa neodporúča užívať počas tehotenstva, ak to nie jednoznačne potrebné, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Glivecu v tehotenstve.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Glivecu, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania tohto lieku môžete pociťť závraty alebo ospalosť alebo mať neostré videnie. Ak sa to stane, nevedte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa nebudete opäť cítiť dobre.

3. Ako užívať Glivec

Váš lekár vám predpísal Glivec, pretože trpíte závažným ochorením. Glivec vám môže pomôcť bojovať proti tomuto ochoreniu.

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Glivec, kým vám to neodporučí váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pocit, že ho už nepotrebujete, ihneď sa spojte so svojím lekárom.

Koľko Glivecu užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Glivecu máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**
V závislosti od vášho stavu je zvyčajná začiatočná dávka buď 400 mg, alebo 600 mg:
 - **400 mg** sa užíva ako 4 kapsuly **raz** denne.
 - **600 mg** sa užíva ako 6 kapsúl **raz** denne.
- **Pri liečbe GIST:**
Začiatočná dávka je 400 mg a užíva sa ako 4 kapsuly **raz** denne.

Pri CML a GIST vám lekár môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (8 kapsúl), užívajte 4 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**
Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa ako 6 kapsúl **raz** denne.
- **Pri liečbe MDS/MPD:**
Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa ako 4 kapsuly **raz** denne.
- **Pri liečbe HES/CEL:**
Začiatková dávka je 100 mg a užíva sa ako 1 kapsula **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 4 kapsuly **raz** denne, v závislosti od vašej odpovede na liečbu.
- **Pri liečbe DFSP:**
Dávka je 800 mg denne (8 kapsúl), ktoré sa užívajú ako 4 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer.

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko kapsúl Glivecu máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Glivecu závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky. Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Glivec

- **Glivec užívajte pri jedle.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Glivecu.
- **Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.** Kapsuly neotvárajte a nedrvtte, pokiaľ nemáte ťažkosti s ich prehltaním (ako sa to môže stať u detí).
- Ak kapsuly nemôžete prehltáť, môžete ich otvoriť a nasypať prášok do pohára obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy.
- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť a pokúšate sa otvárať kapsuly, postupujte pri tom opatrne, aby obsah kapsúl neprišiel do styku s vašou kožou alebo očami a aby ste ho nevdýchli. Ihneď po otvorení kapsúl si umyte ruky.

Ako dlho užívať Glivec

Pokračujte v užívaní Glivecu každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Glivecu, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa kapsúl, **okamžite** o tom povedzte lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Glivec

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.
- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárniky alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Zvyčajne bývajú slabé až stredne silné.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) **alebo časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Náhle zvýšenie telesnej hmotnosti. Glivec môže spôsobiť, že vaše telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).
- Príznaky infekcie, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach. Glivec môže znížiť počet bielych krviniek, takže infekcie môžete dostávať ľahšie.
- Neočakávané krvácanie alebo vznik krvných podliatin (bez toho, aby ste sa zranili).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedenia, tmavý moč, zožltnutie kože alebo očí (prejavy problémov s pečenosťou).
- Vyrážky, sčervenenie kože s pľuzgiermi na perách, očiach, koži alebo v ústach, šúpanie kože, horúčka, vypuklé červené alebo purpurové miesta na koži, svrbenie, pocit pálenia, pľuzgierovité vyrážky (prejavy problémov s kožou).
- Silná bolesť brucha, krv pri vracaní, v stolici alebo v moči, čierna stolica (prejavy problémov s tráviacou sústavou).
- Závažné zníženie tvorby moču, pocit smädu (prejavy problémov s obličkami).
- Nutkanie na vracanie s hnačkou a vracaním, bolesť brucha alebo horúčka (prejavy problémov s črevami).
- Silná bolesť hlavy, slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti pri hovorení, náhla strata vedomia (prejavy problémov s nervovou sústavou, napr. krvácania alebo opuchu v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť kostí alebo kĺbov (prejavy osteonekrózy)
- Pľuzgier na koži alebo slizniciach (prejavy pemfigu).
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhly opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nedoslychavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejav problémov so svalmi).
- Bolesť v panve, niekedy s nutkaním na vracanie a vracaním, s neočakávaným krvácaním z pošvy, závraty alebo mdloby následkom nízkeho krvného tlaku (prejavy problémov s vaječníkmi alebo maternicou).
- Nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tep srdca, zakalený moč, únava a/alebo nepríjemné pocity v kĺboch spojené s abnormálnymi výsledkami laboratórných testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).
- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

Neznáme (z dostupných údajov sa častot' nedá odhadnúť):

- Rozsiahly a vážny výsev, pocit nevoľnosti, horúčka, vysoká hladina určitého typu bielych krviniek alebo zožltnutie kože a očných bielok (príznaky žltacky) spojený s s dýchavičnosťou, bolesťou/ťaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvroby moču a pocit smädu atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).
- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kľbov, svalov alebo kostí počas liečby Glivecom alebo po ukončení užívania Glivecu.
- Opuchy, napr. okolo členkov, alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Strata chuti do jedenia, zníženie telesnej hmotnosti alebo porucha vnímania chuti.
- Závraty alebo pocit slabosti.
- Nespavosť.
- Výtok z oka so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), slzenie alebo neostré videnie.
- Krvácanie z nosa.
- Bolesť alebo nadúvanie brucha, plynatosť, pálenie záhy alebo zápcha.
- Svrbenie.
- Neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov.
- Znížená citlivosť na rukách alebo nohách.
- Vredy v ústach.
- Bolesť a opuch kľbov.
- Suchosť v ústach, suchosť kože alebo suchosť očí.
- Znížená alebo zvýšená citlivosť kože.
- Návaly tepla, zimnica alebo nočné potenie.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- Bolesť červenej hrčky na koži, bolesť kože, sčervenanie kože (zápal tukového tkaniva pod kožou).
- Kašeľ, nádcha alebo zapchatý nos, pocit ťažkosti alebo bolesti pri stlačení oblasti nad očami alebo po stranách nosa, upchatý nos, kýchanie, bolesť hrdla s alebo bez bolesti hlavy (prejavy infekcie horných dýchacích ciest).
- Silná bolesť hlavy pociťovaná ako pulzujúca bolesť alebo pocit pulzovania, zvyčajne na jednej strane hlavy často sprevádzaná nevoľnosťou, zvracaním a citlivosťou na svetlo alebo zvuk (prejavy migrény).
- Príznaky podobné chrípke (chrípka).
- Bolesť alebo pocit pálenia pri močení, zvýšená telesná teplota, bolesť v slabínach alebo oblasti panvy, červeno– alebo hnedo– zafarbený alebo zakalený moč (prejavy infekcie močových ciest).
- Bolesť a opuch kĺbov (prejavy artralgie).
- Neustály pocit smútku alebo straty záujmu, ktorý vám bráni vykonávať bežné činnosti (prejavy depresie).
- Pociťovanie obáv a starostí spolu s fyzickými symptómami ako je búšenie srdca, potenie, chvenie a sucho v ústach (prejavy úzkosti).
- Ospanlivosť/somnolencia/nadmerný spánok.
- Chvenie alebo mimovoľné pohyby (tremor).
- Zhoršenie pamäti.
- Silné nutkanie hýbať nohami (syndróm nepokojných nôh).
- Počutie zvukov (napr. zvonenie, hučanie) v ušiach, ktoré nemajú externý zdroj (tinitus).
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia).
- Grganie.
- Zápal pier.
- Ťažkosti s prehĺtaním.
- Zvýšené potenie.
- Zmena farby kože.
- Lámavé nechty.
- Červené hrbolčeky alebo pupence s bielou hlavičkou okolo koreňov vlasov, prípadne s bolesťou, svrbením alebo pocitom pálenia (prejavy zápalu vlasových folikulov nazývaných aj folikulitída).
- Kožná vyrážka s odlupovaním alebo olupovaním (exfoliatívna dermatitída).
- Zväčšenie prsníkov (môže sa vyskytnúť u mužov alebo žien).
- Tupá bolesť alebo pocit ťažoby v semenníkoch alebo podbrušku, bolesť pri močení, pohlavnom styku alebo ejakulácii, krv v moči (prejavy edému semenníkov).
- Neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu (erektilná dysfunkcia).
- Ťažká alebo nepravidelná menštruácia.
- Ťažkosti s dosiahnutím/udržaním sexuálneho vzrušenia.
- Znížená sexuálna túžba.
- Bolesť bradaviek.
- Celkový pocit nepohody (malátnosť).
- Vírusová infekcia, ako je opar.
- Bolesť krížov spôsobená poškodením obličiek.
- Zvýšená frekvencia močenia.
- Zvýšená chuť do jedla.
- Bolesť alebo pocit pálenia v hornej časti brucha a/alebo hrudníka (pálenie záhy), nevoľnosť, vracanie, kyslý reflux, pocit plnosti a nadúvania, čierna stolica (prejavy žalúdočného vredu).
- Stuhnutosť kĺbov a svalov.
- Abnormálne výsledky laboratórných testov.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Zmätenosť.
- Epizóda kŕčov a zníženého vedomia (kŕče).
- Zmena farby nechtov.

Neznáme (z dostupných údajov sa častot' nedá odhadnúť):

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a páľčivá bolesť.
- Bolestivé a/alebo pľuzgierovité rany na koži.
- Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Glivec

- Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
- Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Glivec obsahuje

- Liečivo je imatinibiummesilát. Každá kapsula Glivecu obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý bezvodý. Stena kapsuly obsahuje želatínu, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172) a oxid titaničitý (E171). Farbivo na potlač obsahuje červený oxid železitý (E172) a šelak.

Ako vyzerá Glivec a obsah balenia

Glivec 100 mg kapsuly sú oranžové až šedooranžové s označením „NVR SI“. Obsahujú biely až žltý prášok.

Dodávajú sa v baleniach obsahujúcich 24, 48, 96, 120 alebo 180 kapsúl, ale všetky balenia nemusia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

Písomná informácia pre používateľa

Glivec 100 mg filmom obalené tablety

Glivec 400 mg filmom obalené tablety

imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Glivec a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Glivec
3. Ako užívať Glivec
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Glivec
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Glivec a na čo sa používa

Glivec je liek, ktorý obsahuje liečivo nazývané imatinib. Tento liek účinkuje tak, že bráni množeniu abnormálnych buniek pri ochoreniach uvedených nižšie. Patria k nim niektoré druhy rakoviny.

Glivecom sa lieči u dospelých a detí:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré abnormálne biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začínú nekontrolovane množiť.
- **Akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph-pozitívna ALL).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Akútna lymfoblastická leukémia je druhom leukémie, pri ktorej určité abnormálne biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začínú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto buniek.

Glivecom sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Gastrointestinálne strómové nádory (GIST).** GIST je rakovina žalúdka a čriev. Vzniká z nekontrolovaného množenia buniek podporných tkanív týchto orgánov.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Glivec bráni množeniu týchto buniek.

V ďalších častiach tejto písomnej informácie budeme používať skratky, keď sa bude hovoriť o týchto ochoreniach.

Ak sa chcete dozvedieť, ako Glivec účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Glivec

Glivec vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s liekmi používanými na liečbu rakoviny krvi alebo solídnych nádorov.

Dôsledne dodržiavajte všetky pokyny svojho lekára, aj keď sa budú líšiť od všeobecných údajov v tejto písomnej informácii.

Neužívajte Glivec

- ak ste alergický na imatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi a neužívajte Glivec.**

Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergický, ale nie ste si istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Glivec, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Glivec by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.
- ak sa pri užívaní lieku Glivec vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Glivec.**

Počas užívania Glivecu môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám počas liečby Glivecom veľmi rýchlo zvýši telesná hmotnosť. Glivec môže spôsobiť, že telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).

Počas užívania Glivecu si lekár bude pravidelne overovať, či liek účinkuje. Pravidelne vám budú kontrolovať aj krv a telesnú hmotnosť.

Deti a dospievajúci

Glivecom sa lieči aj CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Niektoré deti a dospievajúci užívajúci Glivec môžu rásť pomalšie, ako je normálne. Lekár bude kontrolovať ich rast počas pravidelných návštev.

Iné lieky a Glivec

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis (napr. paracetamol) a liekov z liečivých rastlín (napr. ľubovník bodkovaný), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Určité lieky môžu ovplyvniť účinok Glivecu, keď sa užívajú súčasne. Môžu zvýšiť alebo znížiť účinok Glivecu, čo má za následok buď zvýšenie vedľajších účinkov, alebo zníženie účinnosti Glivecu. Glivec môže rovnako ovplyvniť niektoré iné lieky.

Ak užívate lieky, ktoré bránia vzniku krvných zrazenín, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Glivec sa neodporúča užívať počas tehotenstva, ak to nie jednoznačne potrebné, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Glivecu v tehotenstve.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Glivecom používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby Glivecom a najmenej 15 dní po ukončení liečby nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Glivecu, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania tohto lieku môžete pociťovať závraty alebo ospalosť alebo mať neostré videnie. Ak sa to stane, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa nebudete opäť cítiť dobre.

3. Ako užívať Glivec

Váš lekár vám predpísal Glivec, pretože trpíte závažným ochorením. Glivec vám môže pomôcť bojovať proti tomuto ochoreniu.

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Glivec, kým vám to neodporúči váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pocit, že ho už nepotrebuje, ihneď sa spojte so svojím lekárom.

Koľko Glivecu užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko tabliet Glivecu máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**
V závislosti od vášho stavu je zvyčajná začiatočná dávka buď **400 mg** alebo **600 mg** a užíva sa raz denne.
- **Pri liečbe GIST:**
Začiatočná dávka je 400 mg a užíva sa **raz** denne.

Pri CML a GIST vám lekár môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg, užívajte 400 mg ráno a 400 mg večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**
Začiatočná dávka je 600 mg a užíva sa **raz** denne.
- **Pri liečbe MDS/MPD:**
Začiatočná dávka je 400 mg a užíva sa **raz** denne.
- **Pri liečbe HES/CEL:**
Začiatočná dávka je 100 mg a užíva sa ako **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg užitej **raz** denne, v závislosti od vašej odpovede na liečbu.
- **Pri liečbe DFSP:**
Dávka je 800 mg denne, ktoré sa užívajú ako 400 mg ráno a 400 mg večer.

Dávka 400 mg sa môže užívať buď ako jedna tableta 400 mg alebo ako 4 tablety 100 mg.

Dávka 600 mg sa môže užívať buď ako jedna tableta 400 mg plus 2 tablety 100 mg alebo ako jedna tableta 400 mg plus polovica jednej tablety 400 mg.

Tablety je možné rozdeliť pozdĺž deliacej ryhy na polovice.

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko tabliet Glivecu máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Glivecu závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky. Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Glivec

- **Glivec užívajte pri jedle.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Glivecu.
- **Tablety prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.**

Ak tablety nemôžete prehltáť, môžete ich rozpustiť v pohári obvyčajnej vody alebo jablkovej šťavy:

- Použite približne 50 ml na každú 100 mg tabletu alebo 200 ml na každú 400 mg tabletu.
- Miešajte tekutinu lyžičkou až do úplného rozpustenia tabliet.
- Keď sa tableta rozpustí, ihneď vypite všetko, čo je v pohári. Stopy rozpustených tabliet môžu ostať v pohári.

Ako dlho užívať Glivec

Pokračujte v užívaní Glivecu každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Glivecu, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa tabliet, **okamžite** o tom povedzte lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Glivec

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.
- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého. Zvyčajne bývajú slabé až stredne silné.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) **alebo časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Náhle zvýšenie telesnej hmotnosti. Glivec môže spôsobiť, že vaše telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).
- Príznaky infekcie, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach. Glivec môže znížiť počet bielych krviniek, takže infekcie môžete dostávať ľahšie.
- Neočakávané krvácanie alebo vznik krvných podliatin (bez toho, aby ste sa zranili).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedenia, tmavý moč, zožltnutie kože alebo očí (prejavy problémov s pečeňou).
- Vyrážky, sčervenenie kože s pľuzgiermi na perách, očiach, koži alebo v ústach, šúpanie kože, horúčka, vypuklé červené alebo purpurové miesta na koži, svrbenie, pocit pálenia, pľuzgierovité vyrážky (prejavy problémov s kožou).
- Silná bolesť brucha, krv pri vracaní, v stolici alebo v moči, čierna stolica (prejavy problémov s tráviacou sústavou).
- Závažné zníženie tvorby moču, pocit smädu (prejavy problémov s obličkami).
- Nutkanie na vracanie s hnačkou a vracaním, bolesť brucha alebo horúčka (prejavy problémov s črevami).
- Silná bolesť hlavy, slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti pri hovorení, náhla strata vedomia (prejavy problémov s nervovou sústavou, napr. krvácania alebo opuchu v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť kostí alebo kĺbov (prejavy osteonekrózy).
- Pľuzgierne na koži alebo slizniciach (prejavy pemfigu).
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhly opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).

- Nedoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejav problémov so svalmi).
- Bolesť v panve, niekedy s nutkaním na vracanie a vracaním, s neočakávaným krvácaním z pošvy, závraty alebo mdloby následkom nízkeho krvného tlaku (prejavy problémov s vaječníkmi alebo maternicou).
- Nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tep srdca, zakalený moč, únava a/alebo nepríjemné pocity v kĺboch spojené s abnormálnymi výsledkami laboratórných testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).
- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť nedá odhadnúť):

- Rozsiahly a vážny výsev, pocit nevoľnosti, horúčka, vysoká hladina určitého typu bielych krviniek alebo zožltnutie kože a očných bielok (príznaky žltacky) spojený s dýchavičnosťou, bolesťou/ťaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvorby moču a pocit smädu atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).
- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí):

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí počas liečby Glivecom alebo po ukončení užívania Glivecu.
- Opuchy, napr. okolo členkov, alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

- Strata chuti do jedenia, zníženie telesnej hmotnosti alebo porucha vnímania chuti.
- Závraty alebo pocit slabosti.
- Nespavosť.
- Výtok z oka so svrbením, sčervením a opuchom (zápal očných spojoviek), slzenie alebo neostré videnie.
- Krvácanie z nosa.
- Bolesť alebo nadúvanie brucha, plynatosť, pálenie záhy alebo zápcha.
- Svrbenie.
- Neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov.
- Znížená citlivosť na rukách alebo nohách.
- Vredy v ústach.
- Bolesť a opuch kĺbov.
- Suchosť v ústach, suchosť kože alebo suchosť očí.
- Znížená alebo zvýšená citlivosť kože.
- Návaly tepla, zimnica alebo nočné potenie.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí):

- Bolesť červenej hrčky na koži, bolesť kože, sčervenanie kože (zápal tukového tkaniva pod kožou).
- Kašeľ, nádcha alebo zapchatý nos, pocit ťažkosti alebo bolesti pri stlačení oblasti nad očami alebo po stranách nosa, upchatý nos, kýchanie, bolesť hrdla s alebo bez bolesti hlavy (prejavy infekcie horných dýchacích ciest).
- Silná bolesť hlavy pociťovaná ako pulzujúca bolesť alebo pocit pulzovania, zvyčajne na jednej strane hlavy často sprevádzaná nevoľnosťou, zvracaním a citlivosťou na svetlo alebo zvuk (prejavy migrény).
- Príznaky podobné chrípke (chrípka).
- Bolesť alebo pocit pálenia pri močení, zvýšená telesná teplota, bolesť v slabínach alebo oblasti panvy, červeno– alebo hnedo– zafarbený alebo zakalený moč (prejavy infekcie močových ciest).
- Bolesť a opuch kĺbov (prejavy artralgie).
- Neustály pocit smútku alebo straty záujmu, ktorý vám bráni vykonávať bežné činnosti (prejavy depresie).
- Pociťovanie obáv a starostí spolu s fyzickými symptómami ako je búšenie srdca, potenie, chvenie a suchosť v ústach (prejavy úzkosti).
- Ospalosť/somnolencia/nadmerný spánok.
- Chvenie alebo mimovoľné pohyby (tremor).
- Zhoršenie pamäti.
- Silné nutkanie hýbať nohami (syndróm nepokojných nôh).
- Počutie zvukov (napr. zvonenie, hučanie) v ušiach, ktoré nemajú externý zdroj (tinitus).
- Vysoký krvný tlak (hypertenzia).
- Grganie.
- Zápal pier.
- Ťažkosť s prehĺtaním.
- Zvýšené potenie.
- Zmena farby kože.
- Lámavé nechty.
- Červené hrbolčeky alebo pupence s bielou hlavičkou okolo korienkov vlasov, prípadne s bolesťou, svrbením alebo pocitom pálenia (prejavy zápalu vlasových folikulov nazývaných aj folikulitída).
- Kožná vyrážka s odlupovaním alebo olupovaním (exfoliatívna dermatitída).
- Zväčšenie prsníkov (môže sa vyskytnúť u mužov alebo žien).
- Tupá bolesť alebo pocit ťažoby v semenníkoch alebo podbrušku, bolesť pri močení, pohlavnom styku alebo ejakulácii, krv v moči (prejavy edému semenníkov).
- Neschopnosť dosiahnuť alebo udržať erekciu (erektilná dysfunkcia).
- Ťažká alebo nepravidelná menštruácia.
- Ťažkosť s dosiahnutím/udržaním sexuálneho vzrušenia.
- Znížená sexuálna túžba.
- Bolesť bradaviek.
- Celkový pocit nepohody (malátnosť).
- Vírusová infekcia, ako je opar.
- Bolesť krížov spôsobená poškodením obličiek.
- Zvýšená frekvencia močenia.
- Zvýšená chuť do jedla.
- Bolesť alebo pocit pálenia v hornej časti brucha a/alebo hrudníka (pálenie záhy), nevoľnosť, vracanie, kyslý reflux, pocit plnosti a nadúvania, čierna stolica (prejavy žalúdočného vredu).
- Stuhnutosť kĺbov a svalov.
- Abnormálne výsledky laboratórných testov.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Zriedkavé (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Zmätenosť.
- Epizóda kŕčov a zníženého vedomia (kŕče).
- Zmena farby nechtov.

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť nedá odhadnúť):

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a páľčivá bolesť.
- Bolestivé a/alebo pľuzgierovité rany na koži.
- Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Glivec

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po EXP.
- Skladovacia teplota
 - Glivec 100 mg filmom obalené tablety: Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
 - Glivec 400 mg filmom obalené tablety: Uchovávajte pri teplote do 25°C.
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Glivec obsahuje

- Liečivo je imatinibiummesilát.
 - Každá 100 mg tableta Glivecu obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).
 - Každá 400 mg tableta Glivecu obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krospovidón, hypromelóza, magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý bezvodý.
- Obalovú vrstvu tablety tvorí červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), makrogoly, mastenec a hypromelóza.

Ako vyzerá Glivec a obsah balenia

Glivec 100 mg filmom obalené tablety sú tmavožlté až hnedooranžové okrúhle tablety. Majú označenie „NVR“ na jednej a označenie „SA“ a poliacu ryhu na druhej strane.

Glivec 400 mg filmom obalené tablety sú tmavožlté až hnedooranžové oválne tablety. Majú označenie „400“ na jednej strane a na druhej strane poliacu ryhu s „SL“ označením na každej strane poliacej ryhy.

Glivec 100 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 20, 60, 120 alebo 180 tabliet.

Glivec 400 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 10, 30 alebo 90 tabliet. Všetky balenia nemusia byť dostupné vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovinsko

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25
D-90429 Norimberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>