**I. MELLÉKLET**

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg kemény kapszula

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

100 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) kapszulánként.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Kemény kapszula.

Fehér vagy sárgás por narancssárga ‑ szürkés narancssárga, átlátszatlan kapszulában, mely „NVR SI” felirattal van ellátva.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Glivec terápiás javallatai:

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

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

A Glivec alkalmazása javallott:

* felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére.
* olyan felnőtt betegek Kit (CD 117) pozitív gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
* nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP‑ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a Glivec hatékonyságát CML‑ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL‑ben és MDS/MPD‑ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL‑ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben és DFSP‑ben szenvedő felnőtteknél az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás‑mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD‑ben szenvedő betegek Glivec‑kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

Az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni, a gyomor‑bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg‑os és 600 mg‑os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg‑os napi adagot két részre elosztva, reggel és este kell bevenni. Ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni, annak tartalma feloldható egy pohárnyi vízben vagy almalében. Az állatkísérletekben észlelt reprodukciós toxicitás miatt, illetve mivel nem ismerjük a humán foetusra gyakorolt hatását, a reproduktív korban lévő nők figyelmét fel kell arra hívni, hogy amennyiben ők nyitják fel a kapszulát, tartalmával legyenek óvatosak, kerüljék annak bőrre‑szembe kerülését, illetve belégzését (lásd 4.6 pont). A kapszulák felnyitása után azonnal kezet kell mosni.

# Adagolás CML‑es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML‑es felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, thrombocytaszám: > 100 x 109/l.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 15%, de < 30%, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30% (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben ≥ 20%, thrombocytaszám < 100 x 109/l a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30%, vagy hepatosplenomegalián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

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

Krónikus fázisban lévő betegeknél a dózis 400 mg‑ról 600 mg‑ra vagy 800 mg‑ra, akcelerált fázisban, ill. blasztos krízisben pedig 600 mg‑ról a maximális 800 mg‑ra (naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség‑progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML‑es gyermekek számára

Gyermekek adagja a testfelszín (mg/m2) alapján számolandó. Gyermekek krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML‑ében napi 340 mg/m2 adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevételével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú pediátriai kezelt adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag 340 mg/m2‑ról 570 mg/m2‑ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség‑progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ALL‑es felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás Ph+ALL‑es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m2). A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekeknél napi 340 mg/m2‑es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg‑os összdózist).

Adagolás MDS/MPD‑ben

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

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

Adagolás HES/CEL‑ben

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

Amennyiben az eredmények értékelése a terápiás válasz elégtelenségét mutatja, gyógyszermellékhatások hiányában megfontolható az adag 100 mg‑ról 400 mg‑ra történő emelése.

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

Adagolás a GIST‑ben

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

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

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

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

Adagolás DFSP‑ben

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

Dózismódosítás mellékhatások esetén

###### Nem hematológiai mellékhatások

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

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, a Glivec‑kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5‑szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5‑szeresére. A Glivec terápia ekkor csökkentett napi dózisokkal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg‑ról 300 mg‑ra, 600 mg‑ról 400 mg‑ra vagy 800 mg‑ról 600 mg‑ra, gyermekeknél pedig 340 mg/m2/napról 260 mg/m2/napra csökkentendő.

###### Hematológiai mellékhatások

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

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HES/CEL (kezdő adag 100 mg) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |
| CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg)  HES/CEL (400 mg‑os adag) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 300 mg‑ra csökkentett adaggal kezdje újra. |
| Gyermek- és serdülőkori CML krónikus fázis  (340 mg/m2 adagban) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x109/l és/vagy a thrombocytaszám < 50 x109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 260 mg/m2‑ra csökkentett adaggal kezdje újra. |
| CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg) | | aANC< 0,5 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 x 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza‑e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg‑mal. |
| Gyermek-és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m2) | | aANC< 0,5 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 x 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza‑e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 260 mg/m2‑re.  3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m2‑re.  4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m2‑rel. |
| DFSP  (800 mg-os adagban) | | ANC< 1,0 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést 600 mg‑os adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 400 mg‑racsökkentett adaggal kezdje újra. |
| ANC = abszolút neutrofilszám  a legalább egy hónapos kezelés után | | |

Speciális betegcsoportok

*Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél:* 2 éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD‑ben, DFSP‑ben, GIST‑ben, illetve HES/CEL‑ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL‑ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok leirata az 5.1 pontban van összefoglalva, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

*Májelégtelenség:* Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pontok).

A májkárosodás osztályozása:

|  |  |
| --- | --- |
| Májkárosodás | Májfunkciós vizsgálatok |
| Enyhe | Összbilirubin: = 1,5 ULN  GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN) |
| Mérsékelt | Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN  GOT: bármennyi |
| Súlyos | Összbilirubin: > 3–10 ULN  GOT: bármennyi |

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálecetsav transzamináz

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

*Idősek:* nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknél. Klinikai vizsgálatokban, felnőtt kezeltekben ‑ amelyekben több mint 20%‑ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt ‑ nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időskorban.

**4.3 Ellenjavallatok**

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

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Ha a Glivec‑et egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha a Glivec‑et proteáz‑inhibitorokkal, azol-típusú gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4‑szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimusz, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin‑származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

Hypothyreosis

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

Hepatotoxicitás

A Glivec főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%‑a ürül a vesén keresztül. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél a perifériás vérképet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pontok). Megjegyzendő, hogy GIST‑es betegeknek májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

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

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületes ödéma) a Glivec‑et szedő újonnan diagnosztizált CML‑es betegek 2,5%‑ában számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek súlyának rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg‑gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegekben, illetve azokban, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegeknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

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

Gastrointestinalis vérzés

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

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

Tumor lízis szindróma

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

Hepatitis B reaktiváció

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

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

Fototoxicitás

Az imatinib‑kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözékükkel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptejet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR‑ABL tirozin‑kináz inhibitorok (TKI‑k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve a Glivec‑kel kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha a Glivec‑kel kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13 aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, a Glivec‑kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő a Glivec-kezelés során. A CML-es betegek Glivec‑kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt az akcelerált fázisú CML‑es betegekben vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben a Glivec‑kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML‑ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib‑kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz‑inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazolt, itrakonazolt, poszakonazolt, vorikonazolt; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Az imatinib expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos Cmax- és AUC-értékei 26%, ill. 40%‑kal nőttek) észlelték egészséges önkéntesekben egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4 gátló) egyidejű adásakor. A Glivec és a CYP3A4‑gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik a Glivec expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg‑os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg Glivec bevétele a Cmax-, ill. az AUC0-∞-értékeiben legalább 54%, ill. 74%‑os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, Glivec‑kel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%‑kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és a Glivec egyidejű adását el kell kerülni.

**Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a Glivec megváltoztathatja**

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos Cmax-, ill. AUC-értékét 2-, ill. 3,5‑szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor a Glivec‑et kicsiny terápiás szélességű CYP3A4 szubsztrátokkal (pl.ciklosporin, pimozid, takrolimusz, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. A Glivec növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo‑benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna‑gátlók, egyes HMG-CoA reduktáz inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarin‑származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

*In vitro* a Glivec a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását azonos koncentrációkban gátolja, mint amelyek hatással vannak a CYP3A4 aktivitására. Az imatinib napi 2 x 400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol Cmax- és AUC-értékei körülbelül 23%‑kal növekedtek (90%CI [1,16‑1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablakú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

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

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

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

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Glivec‑et szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról, és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá, az állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. A Glivec nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib terápia ideje alatt mellékhatások, mint szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan, orvosi kezelést igénylő problémája jelentkezhet, amelyek megtévesztőek lehetnek, illetve megnehezítik a mellékhatások ok‑okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszer is okozhatja.

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

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML‑es, mint a GIST betegekben, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett ¾ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. intratumoralis vérzés súlyos és néha halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban (≥ 10%) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. a Glivec adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL‑es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átementi hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ALL‑ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlók. A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

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

**Mellékhatások**

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

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint, csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

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

**1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| *Nem gyakori:* | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia1, sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis |
| *Ritka:* | Gombafertőzés |
| *Nem ismert:* | Hepatitis B reaktiváció\* |
| **Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)** | |
| *Ritka:* | Tumor lízis szindróma |
| *Nem ismert:* | Tumorvérzés/tumor necrosis\* |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nem ismert:* | Anaphylaxiás shock\* |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia |
| *Gyakori:* | Pancytopenia, febrilis neutropenia |
| *Nem gyakori:* | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia |
| *Ritka:* | Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Anorexia |
| *Nem gyakori:* | Hypokalaemia, étvágynövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| *Ritka:* | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia |
| **Pszichiátriai kórképek** | |
| *Gyakori:* | Insomnia |
| *Nem gyakori:* | Depresszió, csökkent libido, szorongás |
| *Ritka:* | Zavart állapot |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Fejfájás2 |
| *Gyakori:* | Szédülés, paraesthesia, az ízérzés zavarai, hypaesthesia |
| *Nem gyakori:* | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés |
| *Ritka:* | A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis |
| *Nem ismert:* | Cerebralis oedema\* |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | |
| *Gyakori:* | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás |
| *Nem gyakori:* | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma |
| *Ritka:* | Cataracta, glaucoma, papillaödéma |
| *Nem ismert:* | Üvegtesti vérzés\* |
| **A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei** | |
| *Nem gyakori:* | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség3, tüdőödéma |
| *Ritka:* | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem |
| *Nem ismert:* | Pericarditis\*, szívtamponád\* |
| **Érbetegségek és tünetek4** | |
| *Gyakori:* | Kipirulás, vérzés |
| *Nem gyakori:* | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség |
| *Nem ismert:* | Thrombosis/embolia\* |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés |
| *Nem gyakori:* | Pleuralis folyadékgyülem5, pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis |
| *Ritka:* | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés |
| *Nem ismert:* | Akut légzési elégtelenség11\*, interstitialis tüdőbetegség\* |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom6 |
| *Gyakori:* | Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis |
| *Nem gyakori:* | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés7, eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis |
| *Ritka:* | Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség |
| *Nem ismert:* | Ileus/bélelzáródás\*, gastrointestinalis perforatio\*, diverticulitis\*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)\* |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | |
| *Gyakori:* | A májenzimek szintjének emelkedése |
| *Nem gyakori:* | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus |
| *Ritka:* | Májelégtelenség8, májnecrosis |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés |
| *Gyakori:* | Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció |
| *Nem gyakori:* | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| *Ritka:* | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) |
| *Nem ismert:* | Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma\*, lichenoid keratosis\*, lichen planus\*, toxicus epidermalis necrolysis\*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)\*, pseudoporphyria\* |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiát9, arthralgiát és a csontfájdalmat10 |
| *Gyakori:* | Ízületi duzzanat |
| *Nem gyakori:* | Izom‑ és ízületi merevség |
| *Ritka:* | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia |
| *Nem ismert:* | Avascularis necrosis/csípő necrosis\*, retardált növekedés gyermekeknél\* |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés |
| *Nem ismert:* | Krónikus veseelégtelenség |
| **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma |
| *Ritka:* | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | |
| *Nagyon gyakori:* | Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság |
| *Gyakori:* | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás |
| *Nem gyakori:* | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Testtömeg-növekedés |
| *Gyakori:* | Testtömeg-csökkenés |
| *Nem gyakori:* | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfatázszint emelkedése |
| *Ritka:* | A vér amilázszint emelkedése |

\* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban a Glivec-kel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.

1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML‑ben, valamint GIST‑ben szenvedő betegeknél számoltak be.

2 A fejfájás a GIST‑ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.

3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML‑ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

4 A kipirulás a GIST‑ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST‑ben és a transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.

5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST‑ben, illetve transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC), mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST‑ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.

8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.

9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.

10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML‑ben, mint GIST‑ben szenvedő betegeknél.

11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

*Hematológia*

CML‑ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia (ANC < 1,0 x 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 50 x 109/l) 4–6‑szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59% ‑ 64%, ill. 44% ‑ 63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑ben a 4. fokú neutropenia (ANC < 0,5 x 09/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 10 x 109/l) a betegek 3,6%-ában, illetve < 1%‑ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy a Glivec‑kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML‑es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%‑ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%‑ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%‑ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

###### Biokémia

A transzaminázok (< 5%) vagy a bilirubinszint (< 1%) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML‑es betegeknél, és általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML‑es betegek kevesebb mint 1%‑ban történt. GIST‑ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%‑ában figyelték meg a GPT (glutamát‑piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%‑ában a GOT (glutaminsav‑oxálecetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis- és májelégtelenség, némelyik (közöttük egy beteggel, aki nagy dózisban szedett paracetamolt) halálos kimenetellel.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

*Hepatitis B reaktiváció*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A javasolt terápiás dózisnál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Glivec túladagolás egyedülálló eseteiről vannak spontán jelentések és a szakirodalomban megjelent beszámolók. Túladagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők:

*Felnőttek*

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

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

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

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

*Gyermekek és serdülők*

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

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: protein‑tirozinkináz inhibitor, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein‑tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr‑Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK‑receptor aktivitását: a Kit‑et, az őssejt faktor (SCF) receptorát, amit a c‑Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF‑1R) és a thrombocyta‑eredetű növekedési faktor receptor‑alfát és ‑bétát (PDGFR‑alfa és PDGFR‑béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor‑kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein‑tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro,* celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr‑Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF‑R, az őssejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c‑Kit‑et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló *kit* mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD,a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl‑kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

A Glivec hatékonyságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Három nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollos II. fázisú vizsgálat történt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) előrehaladott, blasztos vagy akcelerált fázisban levő CML‑es betegekkel, valamint egyéb Ph+ leukaemiákban, ill. alfa‑interferon (IFN) terápiára rezisztens krónikus fázisú CML‑ben szenvedő betegekkel. Egy nagy, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph+ CML‑es betegekkel. Továbbá két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

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

## Újonnan diagnosztizált krónikus fázis: ez, a felnőttek bevonásával végzett, III. fázisú vizsgálat a Glivec monoterápiát hasonlította össze az alfa‑interferon (IFN) – citarabin (Ara‑C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. A Glivec‑csoportban a betegek naponta 400 mg Glivec‑et kaptak, az IFN csoportban 5 M NE/m2/nap IFN‑t és 20 mg/m2/nap Ara‑C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

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

**2. táblázat Az újonnan diagnosztizált CML vizsgálat - a kezelésre adott válasz (84 hónapos adatok)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Glivec** | **IFN+Ara-C** |
| **(A legjobb válaszarányok)** | n=553 | n=553 |
| **Hematológiai válasz** |  |  |
| CHR arány n (%) | 534 (96,6%)\* | 313 (56,6%)\* |
| [95% CI] | [94,7%, 97,9%] | [52,4%, 60,8%] |
|  |  |  |
| **Cytogenetikai válasz** |  |  |
| Nagyfokú válasz (MCyR) n (%) | 490 (88,6%)\* | 129 (23,3%)\* |
| [95% CI] | [85,7%, 91,1%] | [19,9%, 27,1%] |
| Komplett CyR n (%) | 456 (82,5%)\* | 64 (11,6%)\* |
| Részleges CyR n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
|  |  |  |
| **Molekuláris válasz**\*\* |  |  |
| Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%) | 153/305=50,2% | 8/83=9,6% |
| Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%) | 73/104=70,2% | 3/12=25% |
| Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%) | 102/116=87,9% | 3/4=75% |
| \* p < 0,001, Fischer‑féle egzakt próba  \*\* a molekuláris válasz százalékarányok a rendelkezésre álló mintákon alapulnak  **A hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva):**  Fvs < 10 x 109/l, thrombocytaszám < 450 x 109/l, myelocyta+metamyelocyta < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyta a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio  **A cytogenetikai válasz kritériumai:** komplett: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1–35%; minor: 36‑65%; minimális: 66–95%. A nagyfokú választ (0–35%) a komplett és részleges válasz együttesen jelenti.  **A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai:** a Bcr‑Abl transzkripció mennyiségének ≥ 3 logaritmus csökkenése a perifériás vérben 12 hónapos kezelést követően (valós idejű, kvantatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva. | | |

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

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

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

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

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

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg‑ról napi 600 mg‑ra, majd napi 600 mg‑ról napi 800 mg‑ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomonkövetés után 11 betegben (4 héten belül) a cytogenetikai válasz bizonyítottan megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg‑ra, közülük kettőnél újra megjelent a cytogenetikai válasz (1 részleges, 1 komplett, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egynél alakult ki ismét komplett cytogenetikai válasz. Bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegben, akiknek a napi adagját 800 mg‑ra emelték, a dózisemelést megelőző betegmintához viszonyítva (n=551). A gyakoribb mellékhatások közé tartoznak a gastrointestinalis vérzések, a conjunctivitis és a transzaminázszint, illetve bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

*Krónikus fázis, IFN‑hatástalanság*: 532 felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegek három nagy: hematológiai hatástalanság (29%), cytogenetikai hatástalanság (35%) vagy IFN intolerancia (36%) csoportra oszlottak. A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN kezelést ≥ 25 x 106/l NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatékonysági mutató a vizsgálatban a nagyfokú cytogenetikai válasz volt (komplett + részleges válasz: 0–35% Ph+ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%‑a elérte a nagyfokú cytogenetikai választ, ami a betegek 53%‑ában (megerősített 43%‑ban) volt komplett (3. táblázat). Komplett hematológiai válasz a betegek 95%‑a esetében következett be.

*Akcelerált fázis*: 235 akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blastsejt a vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%‑ában volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%‑a elért jelentős cytogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ában (megerősítetten 16%‑ban) komplett volt. A 600 mg‑mal kezelt betegekben a progressziómentes túlélés, ill. az általános túlélés jelenlegi becsült középértékei 22,9 és 42,5 hónap.

*Myeloid blastos krízis*: 260 myeloid blastos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blastos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatékonysági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázisú vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya, vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%‑a, az előkezeltek 22%‑a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg‑mal kezeltekében (16%, p = 0,0220). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

*Lymphoid blastos krízis*: korlátozott számú beteget vontak be fázis I. vizsgálatokba (n = 10). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

**3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatokban**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 0110 vizsgálat  37 hónap adata  krónikus fázis IFN‑hatástalanság  (n = 532) | 0109 vizsgálat  40,5 hónap adata  akcelerált fázis  (n = 235) | 0102 vizsgálat  38 hónap adata  myeloid blasztos krízis  (n = 260) |
|  | a betegek%‑a (= CI95%) | | |
| Hematológiai válasz1 | 95% (92,3–96,3) | 71% (65,3–77,2) | 31% (25,2–36,8) |
| Komplett hematológiai válasz (CHR) | 95% | 42% | 8% |
| Leukaemia nem mutatható ki (NEL) | nincs adat | 12% | 5% |
| Visszatérés a krónikus fázisba (RTC) | nincs adat | 17% | 18% |
| Nagyfokú cytogenetikai válasz2 | 65% (61,2–69,5) | 28% (22,0–33,9) | 15% (11,2–20,4) |
| Komplett | 53% | 20% | 7% |
| (Megerősített3) (95% CI) | (43%) [38,6–47,2] | (16%) [11,3–21,0] | (2%) [0,6–4,4] |
| Részleges | 12% | 7% | 8% |
| **1Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve** ≥**4 hét múlva):**  CHR: a 0110 vizsgálatban [fvs < 10 x 109/l, thrombocytaszám < 450 x 109/l, myelocyta + metamyelocyta < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyta a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [ANC ≥ 1,5 x 109/l, thrombocytaszám ≥ 100 x 109/l, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast < 5% és nincs extramedulláris betegség].  NEL: ugyanazon kritériumok, mint a CHR‑ben, de ANC ≥ 1 x 109/l, és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)  RTC: < 15% blast, ill. < 30% blast + promyelocyta a csontvelőben és a perifériás vérben, < 20% basophil a peripheriás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).  **2Cytogenetikai válasz kritériumai:**  A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1–35%)  3Komplett cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat megerősíti a komplett cytogenetikai választ. | | | |

*Gyermekek és serdülők:* összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blastos krízisben lévő CML‑es vagy Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%‑uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%‑uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegek Glivec dózisa 260 mg/m2/nap (n = 5), 340 mg/m2/nap (n = 9), 440 mg/m2/nap (n = 7), ill. 570 mg/m2/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9‑nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR‑nek felel meg.

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Glivec vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr‑abl transzlokáció)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL‑ben

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

211 újonnan diagnosztizált Ph+ ALL‑es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 4. táblázat) kombinációban adva 93%‑os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%‑os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

**4. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ADE10 vizsgálat** |  | | | |
| Előfázis | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  CP 200 mg/m2 i.v. a 3., 4., 5. napon;  MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| Remisszió indukció | DEX 10 mg/m2 per os a 6‑7. és 13‑16. napon,;  VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon;  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon;  CP 500 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1. napon;  Ara-C 60 mg/m2 i.v. a 22‑25. és 29‑32. napon | | | |
| Konszolidációs terápia I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon;  6-MP 25 mg/m2 per os az 1‑20. Napon | | | |
| Konszolidációs terápia II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 órás, az 1‑5. napon;  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1‑5. Napon | | | |
| **AAU02 vizsgálat** |  |  |  |  |
| Indukciós terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2 i.v. az 1‑3. és 15‑16. napon;  VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon;  CP 750 mg/m2 i.v. az 1. és 8. napon;  Prednizon 60 mg/m2 per os az 1‑7. és 15‑21. napon;  IDA 9 mg/m2 per os az 1‑28. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;  Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. Napon | | | |
| Konszolidációs terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1000 mg/m2/12 óra i.v.(3 órás) az 1‑4. napon;  Mitoxantron 10 mg/m2 i.v.a 3‑5. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon;  Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| **ADE04 vizsgálat** | |  |  |  |
| Előfázis | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  CP 200 mg/m2 i.v. a 3‑5. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| Indukciós terápia I | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon;  Daunorubicin 45 mg/m2 i.v. a 6‑7. és 13‑14. napon | | | |
| Indukciós terápia II | CP 1 g/m2 i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon;  Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 órás) a 28‑31., 35‑38. és 42‑45. napon;  6-MP 60 mg/m2 per os a 26‑46. Napon | | | |
| Konszolidációs terápia | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  Vindezin 3 mg/m2 i.v. az 1. napon;  MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon;  Etopozid 250 mg/m2 i.v. (1 órás) a 4‑5. napon;  Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon | | | |
| **AJP01 vizsgálat** |  |  |  |  |
| Indukciós terápia | CP 1,2 g/m2 i.v. (3 órás) az 1. napon;  Daunorubicin 60 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1‑3. napon;  Vinkrisztin 1,3 mg/m2 i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon;  Prednizolon 60 mg/m2/nap per os | | | |
| Konszolidációs terápia | Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m2 i.v. (12 óránként  a) a 2‑3. napon, 4 cikluson keresztül | | | |
| Fenntartó kezelés | VCR 1,3 g/m2 i.v. az 1. napon;  Prednizolon 60 mg/m2 per os az 1‑5. Napon | | | |
| **AUS01 vizsgálat** | |  |  |  |
| Indukciós-konszolidációs terápia | Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m2 i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1‑3. napon;  Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon;  Doxorubicin 50 mg/m2 i.v. (24 órás) a 4. napon;  DEX 40 mg/nap az 1‑4. és 11‑14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2‑3. napon (összesen 8 kezelés) | | | |
| Fenntartó kezelés | VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül;  Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül | | | |
| Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából. | | | | |
| Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6‑merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás | | | | |

*Gyermekek és serdülők*: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezeltek Glivec‑kel (340 mg/m2/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. A Glivec‑et intermittálva adták az 1‑5. kohorszokban, kohorszról‑kohorszra növekvő időtartamban, és a Glivec‑et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb Glivec intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, a Glivec folyamatos, naponkénti adagolásával). A Glivec folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik Glivec nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%‑hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticus őssejt transzplantáción.

**5. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. konszolidációs blokk  (3 hét) | VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  Ifoszfamid (1,8 g/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  MESNA (360 mg/m2/dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1‑5. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 6‑15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap |
| 2. konszolidációs blokk  (3 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap  ARA‑C (3 g/m2/dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 4‑13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után |
| 1. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 1. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43. 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| 2. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 2. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43., 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  1–4. Ciklus | MTX (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap  VCR (1,5 mg/m2, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 8‑28. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  CPM (300 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  MESNA iv., 29‑33. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 34‑43. Nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  5. ciklus | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)  12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van  18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van  VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 11‑56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6‑10. napja alatt a 6‑MP adását abba kell hagyni. A 6‑MP‑t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  6‑12. ciklus | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 1‑56. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |

G‑CSF = granulocyta‑kolónia stimuláló faktor, VP‑16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA‑C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6‑MP = 6‑merkaptopurin, E. Coli L‑ASP = L‑aszparagináz, PEG‑ASP = PEG aszparagináz, MESNA = 2‑merkaptoetán‑szulfonát‑nátrium, iii = vagy amíg a MTX‑szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07‑vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 ‑ < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. úgy Tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ALL‑ben szenvedő betegeknél összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

# *Recidiváló/refrakter Ph+ ALL:* Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL‑es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%‑os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%‑os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353‑at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL‑es betegmintában 2,6‑3,1 hónap volt, a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9‑9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD‑ben

Ebben az indikációban a Glivec alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták a Glivec hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7 MDS/MPD‑ben szenvedő beteget vontak be, akik napi 400 mg Glivec‑et kaptak. 3 betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a 4 PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül 3‑nál jelentkezett hematológiai válasz (2 CHR és 1 PHR). Ezen betegek életkora 20‑72 év között volt.

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

13 publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD‑s betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg Glivec‑kel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. 11 betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9‑nél jelentkezett CHR és egynél PHR. Ezen betegek életkora 2‑79 év között volt. Egy utóbb megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6‑ról naprakész információkat közöl, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32‑38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú követési adatokat közöl 12 PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD‑ben szenvedő betegről (a B2225 vizsgálatba bevont 5 beteg). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap‑60 hónap) kaptak Glivec‑et. Ezek közül 6 beteg esetében a követési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 beteg esetében jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT‑PCR‑rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19‑60 hónap), illetve a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16‑59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számítva 65 hónap (25‑234 hónap). A Glivec alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR‑rel társult, MDS/MPD‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg‑os dózisban vagy napi 92,5‑340 mg/m2 közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

# Klinikai vizsgálatok HES/CEL‑ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekben szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták a Glivec‑et. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL‑ben szenvedő beteg naponta 100‑1000 mg adagban kapott Glivec‑et. 35 publikált esettanulmányban és eset‑sorozatban további 162 HES/CEL‑ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75‑800 mg adagban kaptak Glivec‑et. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFRα fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFRα fúziós kináz pozitív, HES‑ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFRα fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+‑44+ hónap, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót átlagosan 28 hónapos (13‑67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25‑72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR‑rel társult, HES‑ben és CEL‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m2‑es dózisban vagy napi 200‑400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

# Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben

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

Az immunhisztokémiai vizsgálatuk rutinszerűen Kit antitesttel történt (A‑4502, nyúl polyclonalis antiszérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), antigen visszanyeréses avidin‑biotin‑peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

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

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

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

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

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

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

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

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

A Glivec szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás‑mentes túlélést, a Glivec‑csoportban a betegek 75%‑a kiújulás‑mentes volt a 38. hónapban, a placebo‑csoportban észlelt 20 hónappal szemben (95%‑os CI sorrendben: [30 - nem megbecsülhető]; [14 - nem megbecsülhető); (relatív hazárd = 0,398 [0,259‑0,610], p < 0,0001). Egy év után a teljes kiújulás‑mentes túlélés szignifikánsan jobb volt a Glivec (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), (p < 0,0001). A kiújulás kockázata a placebóhoz képest így mintegy 89%‑kal csökkent (relatív hazárd = 0,113 [0,049‑0,264]).

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

###### **7. táblázat A Z9001‑vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti kiújulás‑mentes túlélés (RFS) analíziseinek összefoglalása**

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

\* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető

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

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

A 36 hónapos Glivec‑kezelés a 12 hónapos Glivec‑kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás‑mentes túlélést (a teljes relatív hazárd [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) (8. táblázat, 1. ábra).

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

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

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

A 36 hónapos imatinib‑kezelés jobb volt a 12 hónaposnál az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutáció‑típus szerinti alcsoport‑analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulás‑mentes túlélés relatív hazárdja, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95% CI: 0,22, 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

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

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

**1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)**

A kiújulás-mentes túlélés valószínűsége



|  |  |
| --- | --- |
| P < 0,0001  relatív hazárd = 0,46  (95%-os Cl, 0,32‑0,65) | |
|  |  | | N | Esem. | Cenz. |
| **——** | (1) Imatinib 12 HÓ: | | 199 | 84 | 115 |
| ----- | (2) Imatinib 36 HÓ: | | 198 | 50 | 148 |
| │││ | Cenzúrázott megfigyelések | |  |  |  |

Túlélési idő hónapokban

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

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



|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| P = 0,019  relatív hazárd = 0,45  (95%-os Cl, 0,22‑0,89) | | | | |
|  |  | N | Esem. | Cenz. |
| **——** | (1) Imatinib 12 HÓ: | 199 | 25 | 174 |
| ----- | (2) Imatinib 36 HÓ: | 198 | 12 | 186 |
| │││ | Cenzúrázott megfigyelések |  |  |  |

A teljes túlélés valószínűsége

Túlélési idő hónapokban

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

A c‑Kit pozitív GIST‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét (17), GIST‑ben (Kit‑tel és PDGFR mutációkkal vagy azok nélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300‑800 mg közötti dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermekgyógyászati betegek többségénél nem voltak a c‑kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP‑ben

Egy nyílt, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP‑ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg Glivec‑kel. A DFSP‑s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, Glivec‑kel kezelt DFSP‑s betegről (életkor: 18 hónap‑49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek Glivec adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22:q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt a Glivec‑kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP‑ben és PDGFR‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg‑os dózisban vagy napi 400‑520 mg/m2 közötti dózisokban kapták. Minden betegek parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Glivec farmakokinetikai tulajdonságai

A Glivec farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. és a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció steady state állapotba került.

Felszívódás

A kapszula gyógyszerformából a hatóanyag átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimálisan csökkent (a Cmax11%‑kal csökkent, a tmax1,5 órával nyúlt meg) és az AUC kissé csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebészi beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

*In vitro* kísérletekre alapozva, klinikailag használatos koncentrációiban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%‑os, elsősorban albuminhoz és alfa‑glikoproteinsavhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N‑demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. E metabolit plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%‑aként detektálható. Az N‑demetilált metabolit plazmafehérje‑kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N‑demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC0-48h) körülbelül 65%‑át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

*In vitro* vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC5050 µM) és a flukonazol (IC50118 µM) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátlóhatást, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

*In vitro* az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A Ki humán máj microsomákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 µmol/l értéket ért el. Betegekben az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 µmol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5 ‑ mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5‑fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (Ki = 34,7 µM) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a Ki érték lényegesen magasabb, mint a betegekben várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5‑fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a 14C‑gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 81%‑a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%‑a), ill. a vizelettel (az adag 13%‑a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%‑át (5%‑a a vizeletben, 20%‑a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Plazma farmakokinetika

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a t1/2 körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, steady state állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5‑szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegekben

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

Populációs farmakokinetika

CML‑es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömegnek az imatinib clearance‑ére hatása van, pl. egy 50 kg‑os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg‑os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekekben

I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknek az imatinibet orálisan adva az ‑ a felnőttekhez hasonlóan ‑ gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m2/nap adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg‑os, ill. 600 mg‑os adagja. Az AUC(0-24)-értékeketaz 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m2/nap dózisú ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7‑szeres akkumulációt találtak.

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

Károsodott szervműködés

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

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pontok).

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok enyhe‑mérsékelt fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányokban, kutyákban és majmokban, amit csontvelőeltérés kísért patkányokban és kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a célszerv a máj volt. Mindkét fajban enyhe‑mérsékelt transzaminázszint‑emelkedést és csekély mértékű koleszterin‑, triglicerid‑, teljes fehérje‑ és albuminszint‑csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisatiójával és dilatatiójával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid‑nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionalis epitheliumának hyperplasiáját észlelték szérum‑, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib‑kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokban végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg‑os humán dózisnak – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált malariás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay‑ben (Ames teszt), *in vitro* emlőssejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlőssejt assay‑ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbenső vegyülete ‑ ami a végtermékben is jelen van ‑ pozitív mutagén hatásúnak bizonyult. A közbenső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásúnak bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózisnak, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezeltek a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestatios napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantatiós spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre‑, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestatiós napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F1 utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F1 utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F1 generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL ‑ no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózisnak) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontalis csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a partietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

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

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

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 0,5‑szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 0,3‑szorosának, illetve gyermekekben a 340 mg/m2/nap expozíció (AUC‑n alapuló) 0,4–szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/kg/nap dózisnál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 1,7‑ vagy 1‑szeresének, illetve gyermekekben a 340 mg/m2/nap expozíció (AUC‑n alapuló) 1,2‑szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Kapszula tartalma: mikrokristályos cellulóz,

kroszpovidon,

magnézium‑sztearát,

vízmentes kolloid szilícium‑dioxid.

Kapszulatok: zselatin,

vörös vas‑oxid (E172),

sárga vas‑oxid (E172),

titán‑dioxid (E171).

Jelölő festék: vörös vas‑oxid (E172),

sellak.

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

2 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/alumínium buborékcsomagolás.

Csomagolási egységek: 24, 48, 96, 120 és 180 db kapszula.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/01/198/002-006

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. november 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. november 07.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg filmtabletta

Glivec 400 mg filmtabletta

**2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL**

Glivec 100 mg filmtabletta

100 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) filmtablettánként.

Glivec 400 mg filmtabletta

400 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes felsorolását lásd a 6.1 pontban.

**3. GYÓGYSZERFORMA**

Filmtabletta.

Glivec 100 mg filmtabletta

Nagyon sötét narancssárga ‑ barnás‑narancssárga kerek filmbevonatú tabletta, „NVR” felirattal az egyik oldalon, „SA” felirattal és felezővonallal a másikon.

Glivec 400 mg filmtabletta

Nagyon sötét sárga ‑ barnás‑narancssárga ovális, mindkét oldalon domború felületű, metszett élű filmbevonatú tabletta, „glivec” felirattal az egyik oldalon.

**4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

**4.1 Terápiás javallatok**

A Glivec terápiás javallatai:

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

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

A Glivec alkalmazása javallott:

* felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére.
* olyan felnőtt betegek Kit (CD 117) pozitív gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
* nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP‑ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél a Glivec hatékonyságát CML‑ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL‑ben és MDS/MPD‑ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL‑ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben és DFSP‑ben szenvedő felnőtteknél az objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás‑mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD‑ben szenvedő betegek Glivec‑kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

**4.2 Adagolás és alkalmazás**

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

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

A 400 mg‑os vagy afeletti adagokhoz (ajánlott adagolást lásd lentebb) a 400 mg‑os (nem osztható) tabletta áll rendelkezésre.

Az előírt adagot *per os*, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni, a gyomor‑bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg‑os és 600 mg‑os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg‑os napi adagot két részre elosztva, reggel és este kell bevenni.

Azon betegek, akik nem képesek a filmtablettákat lenyelni, azok a tablettákat széttörve elkeverhetik egy pohár vízben vagy almalében. Az előírt mennyiségű tablettát ‑ kanállal összetörve ‑ megfelelő mennyiségű folyadékba (hozzávetőlegesen 50 ml‑nyibe egy 100 mg‑os tablettát, és 200 ml‑nyibe egy 400 mg‑os tablettát) kell keverni. A szuszpenziót közvetlenül a tabletta, ill. tabletták teljes dezintegrálódását követően kell meginni.

# Adagolás CML‑es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML‑es felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, thrombocytaszám: > 100 x 109/l.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 15%, de < 30%, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30% (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben ≥ 20%, thrombocytaszám < 100 x 109/l a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek a Glivec ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30%, vagy hepatosplenomegalián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

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

Krónikus fázisban lévő betegeknél a dózis 400 mg‑ról 600 mg‑ra vagy 800 mg‑ra, akcelerált fázisban, ill. blasztos krízisben pedig 600 mg‑ról a maximális 800 mg‑ra (naponta 2 x 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség‑progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML‑es gyermekek számára

Gyermekek adagja a testfelszín (mg/m2) alapján számolandó. Gyermekek krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML‑ében napi 340 mg/m2 adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevételével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú pediátriai kezelt adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag 340 mg/m2‑ról 570 mg/m2‑ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg‑ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség‑progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ALL‑es felnőtt betegek számára

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

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

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

Adagolás Ph+ALL‑es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m2). A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekeknél napi 340 mg/m2‑es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg‑os összdózist).

Adagolás MDS/MPD‑ben

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

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

Adagolás HES/CEL‑ben

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

Amennyiben az eredmények értékelése a terápiás válasz elégtelenségét mutatja, gyógyszermellékhatások hiányában megfontolható az adag 100 mg‑ról 400 mg‑ra történő emelése.

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

Adagolás a GIST‑ben

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

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

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

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

Adagolás DFSP‑ben

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

Dózismódosítás mellékhatások esetén

###### Nem hematológiai mellékhatások

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

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, a Glivec‑kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5‑szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5‑szeresére. A Glivec terápia ekkor csökkentett napi dózisokkal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg‑ról 300 mg‑ra, 600 mg‑ról 400 mg‑ra vagy 800 mg‑ról 600 mg‑ra, gyermekeknél pedig 340 mg/m2/napról 260 mg/m2/napra csökkentendő.

###### Hematológiai mellékhatások

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

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| HES/CEL (kezdő adag 100 mg) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |
| CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg)  HES/CEL (400 mg‑os adag) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 300 mg‑ra csökkentett adaggal kezdje újra. |
| Gyermek- és serdülőkori CML krónikus fázis  (340 mg/m2 adagban) | | ANC < 1,0 x 109/l  és/vagy  thrombocytaszám < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x109/l és/vagy a thrombocytaszám < 50 x109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 260 mg/m2‑ra csökkentett adaggal kezdje újra. |
| CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg) | | aANC< 0,5 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 x 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza‑e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 400 mg‑ra.  3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg‑ra.  4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg‑mal. |
| Gyermek- és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m2) | | aANC< 0,5 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 10 x 109/l | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza‑e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).  2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse a Glivec adagját 260 mg/m2‑re.  3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m2‑re.  4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m2‑rel. |
| DFSP  (800 mg-os adagban) | | ANC< 1,0 x 109/l  és/vagy thrombocytaszám  < 50 x 109/l | 1. Állítsa le a Glivec‑kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 109/l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 109/l.  2. Kezdje újra a Glivec‑kezelést 600 mg‑os adaggal.  3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 109/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 109/l, az 1. pont szerint járjon el, majd a Glivec‑kezelést 400 mg‑racsökkentett adaggal kezdje újra. |
| ANC = abszolút neutrofilszám  a legalább egy hónapos kezelés után | | |

Speciális betegcsoportok

*Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél:* 2 éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD‑ben, DFSP‑ben, GIST‑ben, illetve HES/CEL‑ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL‑ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok leirata az 5.1 pontban van összefoglalva, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

*Májelégtelenség:* Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pontok).

A májkárosodás osztályozása:

|  |  |
| --- | --- |
| Májkárosodás | Májfunkciós vizsgálatok |
| Enyhe | Összbilirubin: = 1,5 ULN  GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN) |
| Mérsékelt | Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN  GOT: bármennyi |
| Súlyos | Összbilirubin: > 3–10 ULN  GOT: bármennyi |

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálecetsav transzamináz

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

*Idősek:* nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknél. Klinikai vizsgálatokban, felnőtt kezeltekben ‑ amelyekben több mint 20%‑ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt ‑ nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időskorban.

**4.3 Ellenjavallatok**

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

**4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Ha a Glivec‑et egyéb gyógyszerkészítményekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha a Glivec‑et proteáz‑inhibitorokkal, azol-típusú gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4‑szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimusz, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin‑származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

Hypothyreosis

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

Hepatotoxicitás

A Glivec főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%‑a ürül a vesén keresztül. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél a perifériás vérképet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pontok). Megjegyzendő, hogy GIST‑es betegeknek májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

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

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületes ödéma) a Glivec‑et szedő újonnan diagnosztizált CML‑es betegek 2,5%‑ában számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek súlyának rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeg‑gyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegekben, illetve azokban, akiknek az anamnézisében szívbetegség szerepelt. Ezért szívbetegeknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

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

Gastrointestinalis vérzés

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

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

Tumor lízis szindróma

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

Hepatitis B reaktiváció

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

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

Fototoxicitás

Az imatinib‑kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözékükkel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú naptejet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR‑ABL tirozin‑kináz inhibitorok (TKI‑k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve a Glivec‑kel kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha a Glivec‑kel kezelt betegnél a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13 aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, a Glivec‑kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő a Glivec-kezelés során. A CML‑es betegek Glivec‑kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt az akcelerált fázisú CML‑es betegekben vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben a Glivec‑kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML‑ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státusztól és nemtől független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib‑kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

**4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz‑inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazolt, itrakonazolt, poszakonazolt, vorikonazolt; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Az imatinib expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos Cmax- és AUC-értékei 26%, ill. 40%‑kal nőttek) észlelték egészséges önkéntesekben egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4 gátló) egyidejű adásakor. A Glivec és a CYP3A4‑gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik a Glivec expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg‑os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg Glivec bevétele a Cmax-, ill. az AUC0-∞-értékeiben legalább 54%, ill. 74%‑os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, Glivec‑kel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%‑kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és a Glivec egyidejű adását el kell kerülni.

**Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját a Glivec megváltoztathatja**

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos Cmax-, ill. AUC-értékét 2-, ill. 3,5‑szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor a Glivec‑et kicsiny terápiás szélességű CYP3A4 szubsztrátokkal (pl.ciklosporin, pimozid, takrolimusz, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. A Glivec növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek (pl. triazolo‑benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna‑gátlók, egyes HMG-CoA reduktáz inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarin‑származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

*In vitro* a Glivec a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását azonos koncentrációkban gátolja, mint amelyek hatással vannak a CYP3A4 aktivitására. Az imatinib napi 2 x 400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol Cmax- és AUC-értékei körülbelül 23%‑kal növekedtek (90%CI [1,16‑1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablakú CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

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

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

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

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

**4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Fogamzóképes nők

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

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Glivec‑et szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról, és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá, az állatkísérletek során reproduktív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. A Glivec nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

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

Termékenység

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

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

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib terápia ideje alatt mellékhatások, mint szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

**4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan, orvosi kezelést igénylő problémája jelentkezhet, amelyek megtévesztőek lehetnek, illetve megnehezítik a mellékhatások ok‑okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszer is okozhatja.

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

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML‑es, mint a GIST betegekben, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett ¾ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. intratumoralis vérzés súlyos és néha halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban (≥ 10%) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. a Glivec adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL‑es betegeknél az imatinibet nagy dózisú kemoterápiával kombinációban alkalmazták, átementi hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ALL‑ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlók. A Ph+ALL‑ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

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

**Mellékhatások**

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

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint, csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

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

**1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

|  |  |
| --- | --- |
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| *Nem gyakori:* | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia1, sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis |
| *Ritka:* | Gombafertőzés |
| *Nem ismert:* | Hepatitis B reaktiváció\* |
| **Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)** | |
| *Ritka:* | Tumor lízis szindróma |
| *Nem ismert:* | Tumorvérzés/tumor necrosis\* |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nem ismert:* | Anaphylaxiás shock\* |
| **Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia |
| *Gyakori:* | Pancytopenia, febrilis neutropenia |
| *Nem gyakori:* | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia |
| *Ritka:* | Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Anorexia |
| *Nem gyakori:* | Hypokalaemia, étvágynövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| *Ritka:* | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia |
| **Pszichiátriai kórképek** | |
| *Gyakori:* | Insomnia |
| *Nem gyakori:* | Depresszió, csökkent libido, szorongás |
| *Ritka:* | Zavart állapot |
| **Idegrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Fejfájás2 |
| *Gyakori:* | Szédülés, paraesthesia, az ízérzés zavarai, hypaesthesia |
| *Nem gyakori:* | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés |
| *Ritka:* | A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis |
| *Nem ismert:* | Cerebralis oedema\* |
| **Szembetegségek és szemészeti tünetek** | |
| *Gyakori:* | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás |
| *Nem gyakori:* | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma |
| *Ritka:* | Cataracta, glaucoma, papillaödéma |
| *Nem ismert:* | Üvegtesti vérzés\* |
| **A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei** | |
| *Nem gyakori:* | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés |
| **Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség3, tüdőödéma |
| *Ritka:* | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem |
| *Nem ismert:* | Pericarditis\*, szívtamponád\* |
| **Érbetegségek és tünetek4** | |
| *Gyakori:* | Kipirulás, vérzés |
| *Nem gyakori:* | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség |
| *Nem ismert:* | Thrombosis/embolia\* |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | |
| *Gyakori:* | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés |
| *Nem gyakori:* | Pleuralis folyadékgyülem5, pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis |
| *Ritka:* | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés |
| *Nem ismert:* | Akut légzési elégtelenség11\*, interstitialis tüdőbetegség\* |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| *Nagyon gyakori:* | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom6 |
| *Gyakori:* | Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis |
| *Nem gyakori:* | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés7, eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis |
| *Ritka:* | Colitis, ileus, gyulladásos bélbetegség |
| *Nem ismert:* | Ileus/bélelzáródás\*, gastrointestinalis perforatio\*, diverticulitis\*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)\* |
| **Máj- és epebetegségek, illetve tünetek** | |
| *Gyakori:* | A májenzimek szintjének emelkedése |
| *Nem gyakori:* | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus |
| *Ritka:* | Májelégtelenség8, májnecrosis |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés |
| *Gyakori:* | Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció |
| *Nem gyakori:* | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| *Ritka:* | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP) |
| *Nem ismert:* | Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma\*, lichenoid keratosis\*, lichen planus\*, toxicus epidermalis necrolysis\*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)\*, pseudoporphyria\* |
| **A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiát9, arthralgiát és a csontfájdalmat10 |
| *Gyakori:* | Ízületi duzzanat |
| *Nem gyakori:* | Izom‑ és ízületi merevség |
| *Ritka:* | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia |
| *Nem ismert:* | Avascularis necrosis/csípő necrosis\*, retardált növekedés gyermekeknél\* |
| **Vese- és húgyúti betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés |
| *Nem ismert:* | Krónikus veseelégtelenség |
| **A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek** | |
| *Nem gyakori:* | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma |
| *Ritka:* | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum |
| **Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók** | |
| *Nagyon gyakori:* | Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság |
| *Gyakori:* | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás |
| *Nem gyakori:* | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| *Nagyon gyakori:* | Testtömeg-növekedés |
| *Gyakori:* | Testtömeg-csökkenés |
| *Nem gyakori:* | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfatázszint emelkedése |
| *Ritka:* | A vér amilázszint emelkedése |

\* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban a Glivec-kel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.

1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML‑ben, valamint GIST‑ben szenvedő betegeknél számoltak be.

2 A fejfájás a GIST‑ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.

3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML‑ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

4 A kipirulás a GIST‑ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST‑ben és a transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.

5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST‑ben, illetve transzformált CML‑ben (CML‑AP és CML‑BC), mint krónikus CML‑ben szenvedő betegeknél.

6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST‑ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.

8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.

9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.

10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.

11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

Laboratóriumi eltérések

*Hematológia*

CML‑ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia (ANC < 1,0 x 109/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 50 x 109/l) 4–6‑szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59% ‑ 64%, ill. 44% ‑ 63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑es betegekkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML‑ben a 4. fokú neutropenia (ANC < 0,5 x 09/l) és thrombocytopenia (thrombocytaszám < 10 x 109/l) a betegek 3,6%-ában, illetve < 1%‑ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy a Glivec‑kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML‑es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%‑ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%‑ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%‑ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

###### Biokémia

A transzaminázok (< 5%) vagy a bilirubinszint (< 1%) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML‑es betegeknél, és általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML‑es betegek kevesebb mint 1%‑ban történt. GIST‑ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%‑ában figyelték meg a GPT (glutamát‑piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%‑ában a GOT (glutaminsav‑oxálecetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis- és májelégtelenség, némelyik (közöttük egy beteggel, aki nagy dózisban szedett paracetamolt) halálos kimenetellel.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

*Hepatitis B reaktiváció*

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

**4.9 Túladagolás**

A javasolt terápiás dózisnál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Glivec túladagolás egyedülálló eseteiről vannak spontán jelentések és a szakirodalomban megjelent beszámolók. Túladagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők:

*Felnőttek*

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

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

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

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

*Gyermekek és serdülők*

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

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

**5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

**5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: protein‑tirozinkináz inhibitor, ATC kód: L01XE01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein‑tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr‑Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK‑receptor aktivitását: a Kit‑et, az őssejt faktor (SCF) receptorát, amit a c‑Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF‑1R) és a thrombocyta‑eredetű növekedési faktor receptor‑alfát és ‑bétát (PDGFR‑alfa és PDGFR‑béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor‑kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein‑tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro,* celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr‑Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF‑R, az őssejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c‑Kit‑et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló *kit* mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD,a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl‑kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

A Glivec hatékonyságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Három nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollos II. fázisú vizsgálat történt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) előrehaladott, blasztos vagy akcelerált fázisban levő CML‑es betegekkel, valamint egyéb Ph+ leukaemiákban, ill. alfa‑interferon (IFN) terápiára rezisztens krónikus fázisú CML‑ben szenvedő betegekkel. Egy nagy, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph+ CML‑es betegekkel. Továbbá két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

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

## Újonnan diagnosztizált krónikus fázis: ez, a felnőttek bevonásával végzett, III. fázisú vizsgálat a Glivec monoterápiát hasonlította össze az alfa‑interferon (IFN) – citarabin (Ara‑C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. A Glivec‑csoportban a betegek naponta 400 mg Glivec‑et kaptak, az IFN csoportban 5 M NE/m2/nap IFN‑t és 20 mg/m2/nap Ara‑C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

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

**2. táblázat Az újonnan diagnosztizált CML vizsgálat - a kezelésre adott válasz (84 hónapos adatok)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Glivec** | **IFN+Ara-C** |
| **(A legjobb válaszarányok)** | n=553 | n=553 |
| **Hematológiai válasz** |  |  |
| CHR arány n (%) | 534 (96,6%)\* | 313 (56,6%)\* |
| [95% CI] | [94,7%, 97,9%] | [52,4%, 60,8%] |
|  |  |  |
| **Cytogenetikai válasz** |  |  |
| Nagyfokú válasz (MCyR) n (%) | 490 (88,6%)\* | 129 (23,3%)\* |
| [95% CI] | [85,7%, 91,1%] | [19,9%, 27,1%] |
| Komplett CyR n (%) | 456 (82,5%)\* | 64 (11,6%)\* |
| Részleges CyR n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
|  |  |  |
| **Molekuláris válasz**\*\* |  |  |
| Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%) | 153/305=50,2% | 8/83=9,6% |
| Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%) | 73/104=70,2% | 3/12=25% |
| Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%) | 102/116=87,9% | 3/4=75% |
| \* p < 0,001, Fischer‑féle egzakt próba  \*\* a molekuláris válasz százalékarányok a rendelkezésre álló mintákon alapulnak  **A hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva):**  Fvs < 10 x 109/l, thrombocytaszám < 450 x 109/l, myelocyta+metamyelocyta < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyta a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio  **A cytogenetikai válasz kritériumai:** komplett: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1–35%; minor: 36‑65%; minimális: 66–95%. A nagyfokú választ (0–35%) a komplett és részleges válasz együttesen jelenti.  **A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai:** a Bcr‑Abl transzkripció mennyiségének ≥ 3 logaritmus csökkenése a perifériás vérben 12 hónapos kezelést követően (valós idejű, kvantatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva. | | |

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

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

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

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

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

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg‑ról napi 600 mg‑ra, majd napi 600 mg‑ról napi 800 mg‑ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomonkövetés után 11 betegben (4 héten belül) a cytogenetikai válasz bizonyítottan megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg‑ra, közülük kettőnél újra megjelent a cytogenetikai válasz (1 részleges, 1 komplett, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egynél alakult ki ismét komplett cytogenetikai válasz. Bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegben, akiknek a napi adagját 800 mg‑ra emelték, a dózisemelést megelőző betegmintához viszonyítva (n=551). A gyakoribb mellékhatások közé tartoznak a gastrointestinalis vérzések, a conjunctivitis és a transzaminázszint, illetve bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

*Krónikus fázis, IFN‑hatástalanság*: 532 felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegek három nagy: hematológiai hatástalanság (29%), cytogenetikai hatástalanság (35%) vagy IFN intolerancia (36%) csoportra oszlottak. A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN kezelést ≥ 25 x 106/l NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatékonysági mutató a vizsgálatban a nagyfokú cytogenetikai válasz volt (komplett + részleges válasz: 0–35% Ph+ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%‑a elérte a nagyfokú cytogenetikai választ, ami a betegek 53%‑ában (megerősített 43%‑ban) volt komplett (3. táblázat). Komplett hematológiai válasz a betegek 95%‑a esetében következett be.

*Akcelerált fázis*: 235 akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blastsejt a vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%‑ában volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%‑a elért jelentős cytogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ában (megerősítetten 16%‑ban) komplett volt. A 600 mg‑mal kezelt betegekben a progressziómentes túlélés, ill. az általános túlélés jelenlegi becsült középértékei 22,9 és 42,5 hónap.

*Myeloid blastos krízis*: 260 myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blastos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatékonysági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázisú vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya, vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%‑a, az előkezeltek 22%‑a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg‑mal kezeltekében (16%, p = 0,0220). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

*Lymphoid blastos krízis*: korlátozott számú beteget vontak be fázis I. vizsgálatokba (n = 10). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

**3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatokban**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | 0110 vizsgálat  37 hónap adata  krónikus fázis IFN‑hatástalanság  (n = 532) | 0109 vizsgálat  40,5 hónap adata  akcelerált fázis  (n = 235) | 0102 vizsgálat  38 hónap adata  myeloid blasztos krízis  (n = 260) |
|  | a betegek%‑a (= CI95%) | | |
| Hematológiai válasz1 | 95% (92,3–96,3) | 71% (65,3–77,2) | 31% (25,2–36,8) |
| Komplett hematológiai válasz (CHR) | 95% | 42% | 8% |
| Leukaemia nem mutatható ki (NEL) | nincs adat | 12% | 5% |
| Visszatérés a krónikus fázisba (RTC) | nincs adat | 17% | 18% |
| Nagyfokú cytogenetikai válasz2 | 65% (61,2–69,5) | 28% (22,0–33,9) | 15% (11,2–20,4) |
| Komplett | 53% | 20% | 7% |
| (Megerősített3) (95% CI) | (43%) [38,6–47,2] | (16%) [11,3–21,0] | (2%) [0,6–4,4] |
| Részleges | 12% | 7% | 8% |
| **1Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve** ≥**4 hét múlva):**  CHR: a 0110 vizsgálatban [fvs < 10 x 109/l, thrombocytaszám < 450 x 109/l, myelocyta + metamyelocyta < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyta a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [ANC ≥ 1,5 x 109/l, thrombocytaszám ≥ 100 x 109/l, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast < 5% és nincs extramedulláris betegség].  NEL: ugyanazon kritériumok, mint a CHR‑ben, de ANC ≥ 1 x 109/l, és a thrombocytaszám ≥ 20 x 109/l (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)  RTC: < 15% blast, ill. < 30% blast + promyelocyta a csontvelőben és a perifériás vérben, < 20% basophil a peripheriás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).  **2Cytogenetikai válasz kritériumai:**  A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1–35%)  3Komplett cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat megerősíti a komplett cytogenetikai választ. | | | |

*Gyermekek és serdülők:* összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blastos krízisben lévő CML‑es vagy Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%‑uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%‑uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegek Glivec dózisa 260 mg/m2/nap (n = 5), 340 mg/m2/nap (n = 9), 440 mg/m2/nap (n = 7), ill. 570 mg/m2/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9‑nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR‑nek felel meg.

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

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden alcsoportjánál eltekint a Glivec vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr‑abl transzlokáció)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL‑ben

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

211 újonnan diagnosztizált Ph+ ALL‑es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 4. táblázat) kombinációban adva 93%‑os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%‑os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

**4. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **ADE10 vizsgálat** |  | | | |
| Előfázis | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  CP 200 mg/m2 i.v. a 3., 4., 5. napon;  MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| Remisszió indukció | DEX 10 mg/m2 per os a 6‑7. és 13‑16. napon,;  VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon;  IDA 8 mg/m2 i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon;  CP 500 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1. napon;  Ara-C 60 mg/m2 i.v. a 22‑25. és 29‑32. napon | | | |
| Konszolidációs terápia I, III, V | MTX 500 mg/m2 i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon;  6-MP 25 mg/m2 per os az 1‑20. napon | | | |
| Konszolidációs terápia II, IV | Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 órás, az 1‑5. napon;  VM26 60 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1‑5. napon | | | |
| **AAU02 vizsgálat** |  |  |  |  |
| Indukciós terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m2 i.v. az 1‑3. és 15‑16. napon;  VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon;  CP 750 mg/m2 i.v. az 1. és 8. napon;  Prednizon 60 mg/m2 per os az 1‑7. és 15‑21. napon;  IDA 9 mg/m2 per os az 1‑28. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;  Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon | | | |
| Konszolidációs terápia (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1000 mg/m2/12 óra i.v.(3 órás) az 1‑4. napon;  Mitoxantron 10 mg/m2 i.v.a 3‑5. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon;  Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| **ADE04 vizsgálat** | |  |  |  |
| Előfázis | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  CP 200 mg/m2 i.v. a 3‑5. napon;  MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon | | | |
| Indukciós terápia I | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon;  Daunorubicin 45 mg/m2 i.v. a 6‑7. és 13‑14. napon | | | |
| Indukciós terápia II | CP 1 g/m2 i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon;  Ara-C 75 mg/m2 i.v. (1 órás) a 28‑31., 35‑38. és 42‑45. napon;  6-MP 60 mg/m2 per os a 26‑46. napon | | | |
| Konszolidációs terápia | DEX 10 mg/m2 per os az 1‑5. napon;  Vindezin 3 mg/m2 i.v. az 1. napon;  MTX 1,5 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon;  Etopozid 250 mg/m2 i.v. (1 órás) a 4‑5. napon;  Ara-C 2x 2 g/m2 i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon | | | |
| **AJP01 vizsgálat** |  |  |  |  |
| Indukciós terápia | CP 1,2 g/m2 i.v. (3 órás) az 1. napon;  Daunorubicin 60 mg/m2 i.v. (1 órás) az 1‑3. napon;  Vinkrisztin 1,3 mg/m2 i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon;  Prednizolon 60 mg/m2/nap per os | | | |
| Konszolidációs terápia | Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m2 i.v. (12 óránként  a) a 2‑3. napon, 4 cikluson keresztül | | | |
| Fenntartó kezelés | VCR 1,3 g/m2 i.v. az 1. napon;  Prednizolon 60 mg/m2 per os az 1‑5. napon | | | |
| **AUS01 vizsgálat** | |  |  |  |
| Indukciós-konszolidációs terápia | Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m2 i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1‑3. napon;  Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon;  Doxorubicin 50 mg/m2 i.v. (24 órás) a 4. napon;  DEX 40 mg/nap az 1‑4. és 11‑14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m2 i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m2 i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2‑3. napon (összesen 8 kezelés) | | | |
| Fenntartó kezelés | VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül;  Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül | | | |
| Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából. | | | | |
| Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6‑merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás | | | | |

*Gyermekek és serdülők*: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezeltek Glivec‑kel (340 mg/m2/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. A Glivec‑et intermittálva adták az 1‑5. kohorszokban, kohorszról‑kohorszra növekvő időtartamban, és a Glivec‑et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb Glivec intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, a Glivec folyamatos, naponkénti adagolásával). A Glivec folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik Glivec nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%‑hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticus őssejt transzplantáción.

**5. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim**

|  |  |
| --- | --- |
| 1. konszolidációs blokk  (3 hét) | VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  Ifoszfamid (1,8 g/m2/nap, iv.): 1‑5. nap  MESNA (360 mg/m2/dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1‑5. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 6‑15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap |
| 2. konszolidációs blokk  (3 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap  ARA‑C (3 g/m2/dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 4‑13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után |
| 1. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 1. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43. 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. nap |
| 2. reindukciós blokk  (3 hét) | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m2/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m2/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG‑ASP (2500 NE/m2, i.m.): 4. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 5‑14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑7. és 15‑21. nap |
| 2. intenzifikációs blokk  (9 hét) | Metotrexát (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  CPM (300 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  MESNA (150 mg/m2/nap, iv.): 22‑26. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 27‑36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  ARA‑C (3 g/m2, 12 óránként, iv.): 43., 44. nap  L‑ASP (6000 NE/m2, i.m.): 44. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  1–4. Ciklus | MTX (5 g/m2 24 óra alatt, iv.): 1. nap  Leukovorin (75 mg/m2 a 36. órában, iv.; 15 mg/m2 iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap  Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap  VCR (1,5 mg/m2, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 8‑28. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap  VP‑16 (100 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  CPM (300 mg/m2, iv.): 29‑33. nap  MESNA iv., 29‑33. nap  G‑CSF (5 μg/kg, sc.): 34‑43. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  5. ciklus | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)  12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van  18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van  VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 11‑56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6‑10. napja alatt a 6‑MP adását abba kell hagyni. A 6‑MP‑t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés  (8 hetes ciklusok)  6‑12. ciklus | VCR (1,5 mg/m2/nap, iv.): 1., 29. nap  DEX (6 mg/m2/nap, p.o.): 1‑5.; 29‑33. nap  6‑MP (75 mg/m2/nap, p.o.): 1‑56. nap  Metotrexát (20 mg/m2/hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |

G‑CSF = granulocyta‑kolónia stimuláló faktor, VP‑16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA‑C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6‑MP = 6‑merkaptopurin, E. Coli L‑ASP = L‑aszparagináz, PEG‑ASP = PEG aszparagináz, MESNA = 2‑merkaptoetán‑szulfonát‑nátrium, iii = vagy amíg a MTX‑szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07‑vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 ‑ < 18 éves), kemoterápiával kombinációban imatinibbel kezelt beteg vett részt. úgy Tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ALL‑ben szenvedő betegeknél összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

# *Recidiváló/refrakter Ph+ ALL:* Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL‑es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%‑os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%‑os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353‑at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL‑es betegmintában 2,6‑3,1 hónap volt, a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9‑9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD‑ben

Ebben az indikációban a Glivec alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták a Glivec hatásait Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7 MDS/MPD‑ben szenvedő beteget vontak be, akik napi 400 mg Glivec‑et kaptak. 3 betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a 4 PDGFR génátrendeződést mutató beteg közül 3‑nál jelentkezett hematológiai válasz (2 CHR és 1 PHR). Ezen betegek életkora 20‑72 év között volt.

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

13 publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD‑s betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg Glivec‑kel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. 11 betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9‑nél jelentkezett CHR és egynél PHR. Ezen betegek életkora 2‑79 év között volt. Egy utóbb megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6‑ról naprakész információkat közöl, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32‑38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú követési adatokat közöl 12 PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD‑ben szenvedő betegről (a B2225 vizsgálatba bevont 5 beteg). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap‑60 hónap) kaptak Glivec‑et. Ezek közül 6 beteg esetében a követési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 beteg esetében jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT‑PCR‑rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19‑60 hónap), illetve a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16‑59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számítva 65 hónap (25‑234 hónap). A Glivec alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR‑rel társult, MDS/MPD‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg‑os dózisban vagy napi 92,5‑340 mg/m2 közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

# Klinikai vizsgálatok HES/CEL‑ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekben szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták a Glivec‑et. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL‑ben szenvedő beteg naponta 100‑1000 mg adagban kapott Glivec‑et. 35 publikált esettanulmányban és eset‑sorozatban további 162 HES/CEL‑ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75‑800 mg adagban kaptak Glivec‑et. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFRα fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFRα fúziós kináz pozitív, HES‑ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFRα fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+‑44+ hónap, a bejelentés időpontjakor cenzorálva). Amint arról egy utóbb megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót átlagosan 28 hónapos (13‑67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25‑72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR‑rel társult, HES‑ben és CEL‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m2‑es dózisban vagy napi 200‑400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

# Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST‑ben

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

Az immunhisztokémiai vizsgálatuk rutinszerűen Kit antitesttel történt (A‑4502, nyúl polyclonalis antiszérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), antigen visszanyeréses avidin‑biotin‑peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

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

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

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

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

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

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

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

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

A Glivec szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás‑mentes túlélést, a Glivec‑csoportban a betegek 75%‑a kiújulás‑mentes volt a 38. hónapban, a placebo‑csoportban észlelt 20 hónappal szemben (95%‑os CI sorrendben: [30 - nem megbecsülhető]; [14 - nem megbecsülhető); (relatív hazárd = 0,398 [0,259‑0,610], p < 0,0001). Egy év után a teljes kiújulás‑mentes túlélés szignifikánsan jobb volt a Glivec (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), (p < 0,0001). A kiújulás kockázata a placebóhoz képest így mintegy 89%‑kal csökkent (relatív hazárd = 0,113 [0,049‑0,264]).

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

###### **7. táblázat A Z9001‑vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti kiújulás‑mentes túlélés (RFS) analíziseinek összefoglalása**

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

\* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető

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

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

A 36 hónapos Glivec‑kezelés a 12 hónapos Glivec‑kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás‑mentes túlélést (a teljes relatív hazárd [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) (8. táblázat, 1. ábra).

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

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

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

A 36 hónapos imatinib‑kezelés jobb volt a 12 hónaposnál az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutáció‑típus szerinti alcsoport‑analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulás‑mentes túlélés relatív hazárdja, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95% CI: 0,22, 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

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

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

**1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan-Meier—féle becslése (ITT populáció)**

A kiújulás-mentes túlélés valószínűsége



|  |  |
| --- | --- |
| P < 0,0001  relatív hazárd = 0,46  (95%-os Cl, 0,32‑0,65) | |
|  |  | | N | Esem. | Cenz. |
| **——** | (1) Imatinib 12 HÓ: | | 199 | 84 | 115 |
| ----- | (2) Imatinib 36 HÓ: | | 198 | 50 | 148 |
| │││ | Cenzúrázott megfigyelések | |  |  |  |

Túlélési idő hónapokban

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

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



|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| P = 0,019  relatív hazárd = 0,45  (95%-os Cl, 0,22‑0,89) | | | | |
|  |  | N | Esem. | Cenz. |
| **——** | (1) Imatinib 12 HÓ: | 199 | 25 | 174 |
| ----- | (2) Imatinib 36 HÓ: | 198 | 12 | 186 |
| │││ | Cenzúrázott megfigyelések |  |  |  |

A teljes túlélés valószínűsége

Túlélési idő hónapokban

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

A c‑Kit pozitív GIST‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét (17), GIST‑ben (Kit‑tel és PDGFR mutációkkal vagy azok nélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300‑800 mg közötti dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermekgyógyászati betegek többségénél nem voltak a c‑kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP‑ben

Egy nyílt, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP‑ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg Glivec‑kel. A DFSP‑s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, Glivec‑kel kezelt DFSP‑s betegről (életkor: 18 hónap‑49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek Glivec adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22:q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt a Glivec‑kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP‑ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP‑ben és PDGFR‑ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg‑os dózisban vagy napi 400‑520 mg/m2 közötti dózisokban kapták. Minden betegek parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

**5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

A Glivec farmakokinetikai tulajdonságai

A Glivec farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. és a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció steady state állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimálisan csökkent (a Cmax11%‑kal csökkent, a tmax1,5 órával nyúlt meg) és az AUC kissé csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebészi beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

*In vitro* kísérletekre alapozva, klinikailag használatos koncentrációiban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%‑os, elsősorban albuminhoz és alfa‑glikoproteinsavhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N‑demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. E metabolit plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%‑aként detektálható. Az N‑demetilált metabolit plazmafehérje‑kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N‑demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC0-48h) körülbelül 65%‑át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

*In vitro* vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC5050 µM) és a flukonazol (IC50118 µM) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátlóhatást, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

*In vitro* az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A Ki humán máj microsomákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 µmol/l értéket ért el. Betegekben az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 µmol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5 ‑ mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5‑fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 (Ki = 34,7 µM) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a Ki érték lényegesen magasabb, mint a betegekben várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5‑fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a 14C‑gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevételét követően annak hozzávetőlegesen 81%‑a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%‑a), ill. a vizelettel (az adag 13%‑a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%‑át (5%‑a a vizeletben, 20%‑a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Plazma farmakokinetika

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a t1/2 körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, steady state állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5‑szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegekben

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

Populációs farmakokinetika

CML‑es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömegnek az imatinib clearance‑ére hatása van, pl. egy 50 kg‑os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg‑os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekekben

I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknek az imatinibet orálisan adva az ‑ a felnőttekhez hasonlóan ‑ gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m2/nap adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg‑os, ill. 600 mg‑os adagja. Az AUC(0-24)-értékeketaz 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m2/nap dózisú ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7‑szeres akkumulációt találtak.

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

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegekben magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. A növekedés körülbelül 1,5–2‑szeres, ami a plazma AGP‑szint 1,5‑szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP‑hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance‑e valószínűleg hasonló a károsodott és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pontok).

**5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózisú toxicitási vizsgálatok enyhe‑mérsékelt fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányokban, kutyákban és majmokban, amit csontvelőeltérés kísért patkányokban és kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a célszerv a máj volt. Mindkét fajban enyhe‑mérsékelt transzaminázszint‑emelkedést és csekély mértékű koleszterin‑, triglicerid‑, teljes fehérje‑ és albuminszint‑csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisatiójával és dilatatiójával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid‑nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionalis epitheliumának hyperplasiáját észlelték szérum‑, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib‑kezeléskor az opportunista fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokban végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg‑os humán dózisnak – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált malariás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay‑ben (Ames teszt), *in vitro* emlőssejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlőssejt assay‑ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbenső vegyülete ‑ ami a végtermékben is jelen van ‑ pozitív mutagén hatásúnak bizonyult. A közbenső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásúnak bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózisnak, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezeltek a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestatios napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantatiós spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre‑, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestatiós napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F1 utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F1 utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F1 generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL ‑ no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózisnak) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontalis csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a partietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

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

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

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 0,5‑szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 0,3‑szorosának, illetve gyermekekben a 340 mg/m2/nap expozíció (AUC‑n alapuló) 0,4–szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyes gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/kg/nap dózisnál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC‑n alapuló) körülbelül 1,7‑ vagy 1‑szeresének, illetve gyermekekben a 340 mg/m2/nap expozíció (AUC‑n alapuló) 1,2‑szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

**6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

**6.1 Segédanyagok felsorolása**

Tabletta mag:

mikrokristályos cellulóz,

kroszpovidon,

hipromellóz,

magnézium‑sztearát,

vízmentes kolloid szilícium‑dioxid.

Tabletta bevonat:

vörös vas‑oxid (E172),

sárga vas‑oxid (E172),

makrogol,

talkum,

hipromellóz.

**6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

**6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

**6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Glivec 100 mg filmtabletta

PVC/alumínium buborékcsomagolás.

Csomagolási egységek: 20, ill. 60, ill. 120 vagy 180 db filmtabletta.

PVDC/alumínium buborékcsomagolás.

Csomagolási egységek: 60, ill. 120 vagy 180 db filmtabletta.

Glivec 400 mg filmtabletta

PVDC/alumínium buborékcsomagolás.

Csomagolási egységek: 10, ill. 30 vagy 90 db filmtabletta.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

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

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

Glivec 100 mg filmtabletta

EU/1/01/198/007

EU/1/01/198/008

EU/1/01/198/011

EU/1/01/198/012

EU/1/01/198/014

EU/1/01/198/015

EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg filmtabletta

EU/1/01/198/009

EU/1/01/198/010

EU/1/01/198/013

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2001. november 07.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2006. november 07.

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

**II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Szlovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D-90429 Nürnberg

Németország

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

Románia

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

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

* **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

**D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

* **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

* ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
* ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.
* **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

|  |  |
| --- | --- |
| **Leírás** | **Lejárat napja** |
| Egy obszervációs adatbázis készítése, mely a kemoterápia + imatinib ± HSCT-vel kezelt, újonnan diagnosztizált, Ph+ akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő, gyermekgyógyászati betegek hatásossági és biztonságossági adatait gyűjti össze. A végső vizsgálati jelentés benyújtása. | 2023. június 23. |

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg kemény kapszula

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

24 db kemény kapszula

48 db kemény kapszula

96 db kemény kapszula

120 db kemény kapszula

180 db kemény kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/01/198/002 24 kapszula

EU/1/01/198/003 48 kapszula

EU/1/01/198/004 96 kapszula

EU/1/01/198/005 120 kapszula

EU/1/01/198/006 180 kapszula

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Glivec 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg kapszula

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg filmtabletta

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

20 db filmtabletta

60 db filmtabletta

120 db filmtabletta

180 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/01/198/007 20 tabletta (PVC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/008 60 tabletta (PVC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/011 120 tabletta (PVC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/012 180 tabletta (PVC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/014 60 tabletta (PVDC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/015 120 tabletta (PVDC/alumínium buborékcsomagolás)

EU/1/01/198/016 180 tabletta (PVDC/alumínium buborékcsomagolás)

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Glivec 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 100 mg tabletta

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 400 mg filmtabletta

imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

400 mg imatinib (imatinib‑mezilát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

10 db filmtabletta

30 db filmtabletta

90 db filmtabletta

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/01/198/009 10 tabletta

EU/1/01/198/010 30 tabletta

EU/1/01/198/013 90 tabletta

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Glivec 400 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:

SN:

NN

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

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Glivec 400 mg tabletta

imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Novartis Europharm Limited

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Glivec 100 mg kemény kapszula**

imatinib

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma**

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

2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Glivec‑et?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Glivec‑et tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Glivec egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

**A Glivec felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére szolgál:**

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

**A Glivec ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:**

* **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. A Glivec gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
* **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
* **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor‑bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
* **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

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

**2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt**

A Glivec‑et kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és az úgynevezett szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

**Ne szedje a Glivec‑et**

* ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, **ne vegye be a Glivec‑et, hanem tájékoztassa erről a kezelőorvosát.**

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Glivec szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

* ha máj‑, vese‑ vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
* ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyét.
* ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Glivec a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak‑e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
* ha a Glivec szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még a** **Glivec bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Glivec szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

**A Glivec‑kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát**, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. A Glivec az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi a Glivec‑et, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat‑e. Vérképét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

**Gyermekek és serdülők**

A Glivec CML‑ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph‑pozitív ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL‑ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány, Glivec‑et szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

**Egyéb gyógyszerek és a Glivec**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (pl. a paracetamol) és a gyógynövénykészítményeket (pl. az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja a Glivec hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik a Glivec hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve a Glivec hatásosságának csökkenéséhez vezethet. A Glivec ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**3. Hogyan kell szedni a Glivec‑et?**

Kezelőorvosa Glivec‑et rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. A Glivec segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba a Glivec szedését, csak ha a kezelőorvosa úgy rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Mennyi Glivec‑et kell bevenni?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Glivec kapszulát kell bevennie.

* **Ha Önt CML miatt kezelik:**

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdő adag vagy 400 mg vagy 600 mg:

* + **400 mg**, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni,
  + **600 mg**, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
* **Ha Önt GIST miatt kezelik:**

A kezdő dózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML‑je vagy GIST‑je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (8 kapszula), vegyen be 4 db kapszulát reggel és 4 db kapszulát este.

* **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**

A kezdő dózis 600 mg, amelyet 6 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

A kezdő dózis 400 mg, amelyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

A kezdő dózis 100 mg, melyet 1 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg‑ra növelheti az adagot, melyet 4 db kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

A dózis napi 800 mg (8 kapszula), amelyet reggel 4 db kapszula és este 4 db kapszula formájában kell bevenni.

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

**Mikor és hogyan kell szedni a Glivec‑et?**

* **A Glivec‑et étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni a Glivec szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
* **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
* Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár tiszta vízbe vagy almalébe.
* Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

**Mennyi ideig szedje a Glivec‑et?**

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

**Ha az előírtnál több Glivec‑et vett be**

Ha véletlenül az előírtnál több kapszulát vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

**Ha elfelejtette bevenni a Glivec‑et**

* Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
* Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
* Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

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

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **mellékhatások:**

* Gyors testsúlygyarapodás. A Glivec hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
* Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. A Glivec csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
* Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

**Nem gyakori (**100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka (**1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet **) mellékhatások:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

* Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
* Krónikus veseelégtelenség.
* A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktiválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

**Nagyon gyakori (**10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

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

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

**Gyakori (**10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

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

* A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
* Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
* Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

**Forduljon kezelőorvosához**, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Glivec‑et tárolni?**

* A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
* A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
* Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.
* A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
* Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.
* Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Glivec?**

* A készítmény hatóanyaga az imatinib‑mezilát. Minden egyes Glivec kapszula 100 mg imatinib‑mezilátot tartalmaz.
* Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, magnézium‑sztearát, vízmentes kolloid szilícium‑dioxid. A kapszulatok burka zselatint, vörös vas‑oxidot (E172), sárga vas‑oxidot (E172) és titán‑dioxidot (E171) tartalmaz. A jelölő festék vörös vas‑oxidot (E172) és sellakot tartalmaz.

**Milyen a Glivec külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Glivec 100 mg kemény kapszula narancssárga ‑ szürkés narancssárga színű, és „NVR SI” felirattal van ellátva. A kapszula fehér ‑ sárgás port tartalmaz.

A csomagolások 24, 48, 96, 120 vagy 180 kapszulát tartalmaznak, de nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**Gyártó**

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D‑90429 Nürnberg

Németország

Sandoz S.R.L.

Str. Livezeni nr. 7A

540472, Targu Mures

Románia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 | **United Kingdom**  Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  Tel: +44 1276 698370 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Glivec 100 mg filmtabletta**

**Glivec 400 mg filmtabletta**

imatinib

C:\Users\horemansk\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Word\BT_1000x858px.pngEz a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

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

* Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
* További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
* Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.

1. Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd. 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma**

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

2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt

3. Hogyan kell szedni a Glivec‑et?

4. Lehetséges mellékhatások

5. Hogyan kell a Glivec‑et tárolni?

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

A Glivec egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

**A Glivec felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére szolgál:**

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

**A Glivec ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:**

* **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. A Glivec gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
* **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
* **Gasztrointesztinális sztromális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor‑bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtjei szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
* **Dermatifibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. A Glivec e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

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

**2. Tudnivalók a Glivec szedése előtt**

A Glivec‑et kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és az úgynevezett szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosa valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

**Ne szedje a Glivec‑et**

* ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, **ne vegye be a Glivec-et, hanem tájékoztassa erről a kezelőorvosát.**

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Glivec szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

* ha máj‑, vese‑ vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
* ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyét.
* ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Glivec a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak‑e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
* ha a Glivec szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a vérerek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még a** **Glivec bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Glivec szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözékével takarja a napsütésnek kitett bőrterületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

**A Glivec‑kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát**, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. A Glivec az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű vízvisszatartás).

Mialatt Ön szedi a Glivec‑et, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat‑e. Vérképét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

**Gyermekek és serdülők**

A Glivec CML‑ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML‑ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph‑pozitív ALL‑ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL‑ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány, Glivec‑et szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

**Egyéb gyógyszerek és a Glivec**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (pl. a paracetamol) és a gyógynövénykészítményeket (pl. az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja a Glivec hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik a Glivec hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve a Glivec hatásosságának csökkenéséhez vezethet. A Glivec ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

**Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

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

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

**3. Hogyan kell szedni a Glivec‑et?**

Kezelőorvosa Glivec‑et rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. A Glivec segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba a Glivec szedését, csak ha a kezelőorvosa úgy rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse kezelőorvosát.

**Mennyi Glivec‑et kell bevenni?**

**Alkalmazása felnőtteknél**

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Glivec tablettát kell bevennie.

* **Ha Önt CML miatt kezelik:**

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdő adag vagy 400 mg vagy 600 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt GIST miatt kezelik:**

A kezdő dózis 400 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

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

* **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**

A kezdő dózis 600 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

A kezdő dózis 400 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

* **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

A kezdő dózis 100 mg, amelyet naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg‑ra növelheti az adagot, melyet naponta egy alkalommal kell bevenni.

* **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

A dózis napi 800 mg, amelyet reggel 400 mg és este 400 mg formájában kell bevenni.

A 400 mg‑os adagot 1 db 400 mg‑os, vagy 4 db 100 mg‑os tabletta formájában lehet bevenni.

A 600 mg‑os adagot 1 db 400 mg‑os plusz 2 db 100 mg‑os tabletta formájában kell bevenni.

**Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

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

**Mikor és hogyan kell szedni a Glivec‑et?**

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

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

* Használjon kb. 50 ml‑t minden 100 mg‑os tabletta, illetve 200 ml‑t minden 400 mg‑os tabletta esetében.
* Keverje meg egy kanállal, amíg a tabletták teljesen feloldódtak.
* Amint a tabletta feloldódott, azonnal igya ki a pohár teljes tartalmát. A pohár falán feloldatlan tablettanyomok maradhatnak.

**Mennyi ideig szedje a Glivec‑et?**

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

**Ha az előírtnál több Glivec‑et vett be**

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

**Ha elfelejtette bevenni a Glivec‑et**

* Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
* Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
* Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

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

**4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékeltek.

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

**Nagyon gyakori** (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **mellékhatások:**

* Gyors testsúlygyarapodás. A Glivec hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
* Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. A Glivec csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
* Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

**Nem gyakori (**100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka (**1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet **) mellékhatások:**

* Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
* Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
* Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
* Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájban, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
* A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
* Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
* Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
* Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
* Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
* Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
* A láb- és kézujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
* A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
* Halláscsökkenés.
* Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
* Véraláfutás.
* Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
* Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
* Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
* Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.
* Vérrögök a kis vérerekben (trombotikus mikroangiopátia).

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

* Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
* Krónikus veseelégtelenség.
* A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktiválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

**További lehetséges mellékhatások:**

**Nagyon gyakori (**10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

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

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

**Gyakori (**10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

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

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

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

* A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
* Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
* Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

**Forduljon kezelőorvosához**, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell a Glivec‑et tárolni?**

* A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
* A dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
* Legfeljebb 30°C‑on tárolandó.
* A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
* Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.
* Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

**6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

**Mit tartalmaz a Glivec?**

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

**Milyen a Glivec külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

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

A Glivec 400 mg filmtabletta nagyon sötét sárga ‑ barnás‑narancssárga ovális tabletta. Egyik oldalon „glivec” felirat található.

A Glivec 100 mg‑os filmtabletta csomagolások 20, 60, 120 vagy 180 tablettát tartalmaznak.

A Glivec 400 mg‑os filmtabletta csomagolások 10, 30 vagy 90 tablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Írország

**Gyártó**

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Szlovénia

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

D‑90429 Nürnberg

Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

|  |  |
| --- | --- |
| **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 | **Polska**  Novartis Poland Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 375 4888 |
| **France**  Novartis Pharma S.A.S.  Tél: +33 1 55 47 66 00 | **Portugal**  Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  Tel: +351 21 000 8600 |
| **Hrvatska**  Novartis Hrvatska d.o.o.  Tel. +385 1 6274 220 | **România**  Novartis Pharma Services Romania SRL  Tel: +40 21 31299 01 |
| **Ireland**  Novartis Ireland Limited  Tel: +353 1 260 12 55 | **Slovenija**  Novartis Pharma Services Inc.  Tel: +386 1 300 75 50 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Novartis Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 5542 5439 |
| **Italia**  Novartis Farma S.p.A.  Tel: +39 02 96 54 1 | **Suomi/Finland**  Novartis Finland Oy  Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200 |
| **Κύπρος**  Novartis Pharma Services Inc.  Τηλ: +357 22 690 690 | **Sverige**  Novartis Sverige AB  Tel: +46 8 732 32 00 |
| **Latvija**  SIA Novartis Baltics  Tel: +371 67 887 070 | **United Kingdom**  Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  Tel: +44 1276 698370 |

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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