

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Glivec 100 mg filmom obložene tablete

Glivec 400 mg filmom obložene tablete

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Glivec 100 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Glivec 400 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Glivec 100 mg filmom obložene tablete

Jako tamnožuta do smećkastonarančasta okrugla filmom obložena tableta, s oznakom „NVR“ na jednoj te oznakom „SA“ i urezom na drugoj strani.

Glivec 400 mg filmom obložene tablete

Jako tamnožuta do smećkastonarančasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta ukošenih rubova. Ima utisnutu oznaku „400“ na jednoj strani i urez na drugoj strani s oznakom „SL“ sa svake strane ureza.

Filmom obložene tablete mogu se razdijeliti na jednake doze.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Glivec je indiciran za liječenje

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom (bcr-abl), u kojih se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom liječenja.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom-alfa, ili u ubrzanoj fazi ili u blastičnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPD) povezanim s preraspodjelom gena za receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s FIP1L1-PDGFR $\alpha$  preraspodjelom.

Učinak lijeka Glivec na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Glivec je indiciran za

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117) pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali primati adjuvantno liječenje.
- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat.

Učinkovitost lijeka Glivec u odraslih i pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez napredovanja bolesti u bolesnika sa KML-om, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora u bolesnika s Ph+ ALL-om i MDS/MPD-om, na hematološkim stopama odgovora u bolesnika s HES/KEL-om, na objektivnim stopama odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na preživljenju bez recidiva bolesti kod adjuvantnog liječenja GIST-a. Iskustvo s lijekom Glivec u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR je vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.1). Osim za novodijagnosticirani KML u kroničnoj fazi, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja bi demonstrirala kliničku korist ili povećano preživljenje za ove bolesti.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, odnosno malignim sarkomima.

Za druge doze osim 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja), dostupne su tablete od 100 mg i 400 mg koje se mogu prepoloviti.

Preporučenu dozu treba primjenjivati peroralno, uz obrok i veliku čašu vode, da bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg trebaju se primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati filmom obložene tablete, tablete se mogu dispergirati u čaši obične vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u odgovarajući volumen napitka (oko 50 ml za tabletu od 100 mg te 200 ml za tabletu od 400 mg) i promiješati žlicom. Suspenzija se mora primijeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

### Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza lijeka Glivec iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML-a se definira kada su ispunjeni svi navedeni kriteriji: blasti <15% u krvi i koštanoj srži, bazofili u perifernoj krvi <20%, trombociti >100 x 10<sup>9</sup>/l.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza lijeka Glivec iznosi 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: blasti ≥15% ali <30% u krvi ili koštanoj srži, blasti plus promijelociti ≥30% u krvi ili koštanoj srži (što daje <30% blasta), bazofili u perifernoj krvi ≥20%, trombociti <100 x 10<sup>9</sup>/l nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza lijeka Glivec iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao blasti ≥30% u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima se liječenje lijekom Glivec nastavljalo sve do progresije bolesti. Učinak prekida liječenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitan.

Povećanja doze od 400 mg do 600 mg ili 800 mg u bolesnika s kroničnom fazom bolesti, ili od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dvaput na dan) u bolesnika s ubrzanom fazom ili blastičnom krizom može se razmotriti u odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezanih s leukemijom u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu incidenciju nuspojava.

#### Doziranje za KML u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza od  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  na dan preporučuju se za djecu s kroničnom fazom KML-a i s uznapredovalom fazom KML-a (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg). Terapija se može primjenjivati kao doza koja se daje jednom na dan, ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene – jedna ujutro, a jedna navečer. Postojeća preporuka doziranja temeljena je na malenom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

U djece se mogu razmotriti povećanja doze od  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  na dan do  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) u odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezanih s leukemijom u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu incidenciju nuspojava.

#### Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza lijeka Glivec iznosi 600 mg/dan. Specijalisti hematolozi uključeni u liječenje ove bolesti trebaju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Plan liječenja: na temelju postojećih podataka, Glivec se pokazao učinkovitim i sigurnim u dozi od 600 mg/ dan u kombinaciji s kemoterapijom u indukcijskoj fazi te u konsolidacijskoj fazi i fazi održavanja kemoterapije (vidjeti dio 5.1) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL-om. Trajanje terapije lijekom Glivec može se razlikovati s obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženošću lijeku Glivec dobivali bolji rezultati.

Za odrasle bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, monoterapija lijekom Glivec u dozi od 600 mg/dan je sigurna, učinkovita te se može davati do pojave progresije bolesti.

#### Doziranje za Ph+ ALL u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Doza od  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

#### Doziranje za MDS/MPD

Za odrasle bolesnike s MDS/MPD-om preporučena doza lijeka Glivec iznosi 400 mg/dan.

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju provedenom do sada, liječenje lijekom Glivec je nastavljeno do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1). U vrijeme analize, medijan trajanja liječenja bio je 47 mjeseci (24 dana - 60 mjeseci).

#### Doziranje za HES/KEL

Za odrasle bolesnike s HES/KEL-om preporučena doza lijeka Glivec iznosi 100 mg/dan.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u odsustvu nuspojava, ako se pregledom utvrdi nedovoljan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

### Doziranje za GIST

Za bolesnike s inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim GIST-om preporučena doza lijeka Glivec iznosi 400 mg/dan.

Postoje ograničeni podaci o učinku povećanja doze s 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih do progresije dolazi uz nižu dozu (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s GIST-om, liječenje lijekom Glivec nastavljeno je sve do progresije bolesti. U vrijeme provođenja analize, medijan trajanja liječenja iznosio je 7 mjeseci (7 dana do 13 mjeseci). Učinak prekida liječenja nakon postizanja odgovora nije ispitivan.

Za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika nakon resekcije GIST-a preporučena doza lijeka Glivec iznosi 400 mg/dan. Do sada nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja. Duljina liječenja u kliničkom ispitivanju vezanom uz ovu indikaciju bila je 36 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

### Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike s DFSP-om preporučena doza lijeka Glivec iznosi 800 mg/dan.

### Prilagođavanje doze zbog nuspojava

#### *Nehematološke nuspojave*

Ako se tijekom primjene lijeka Glivec razvije teška nehematološka nuspojava, liječenje se mora prekinuti sve dok se događaj ne razriješi. Nakon toga se liječenje može nastaviti ovisno o početnoj težini događaja.

Ako je povećanje bilirubina  $>3$  x institucionalne gornje granice normale (IGGN), ili jetrenih transaminaza  $>5$  x IGGN vrijednosti, primjenu lijeka Glivec treba ukinuti sve dok se razine bilirubina ne vrate na vrijednost  $<1,5$  x IGGN vrijednosti, a razine transaminaze na vrijednost  $<2,5$  x IGGN vrijednosti. Tada se liječenje lijekom Glivec može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba sniziti s 400 na 300 mg ili s 600 na 400 mg, ili s 800 mg na 600 mg, a u djece s 340 na 260 mg/m<sup>2</sup>/dan.

#### *Hematološke nuspojave*

Preporučuje se dozu smanjiti ili liječenje prekinuti zbog teške neutropenije i trombocitopenije, kao što je prikazano u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti Glivec sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje lijekom Glivec u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> </ol>
Kronična faza KML-a, MDS/MPD-a i GIST-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti Glivec sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje lijekom Glivec u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l i/ili trombociti &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu lijeka Glivec u smanjenoj dozi od 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijska kronična faza KML-a (doza od 340 mg/m <sup>2</sup> )	ABN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti Glivec sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje lijekom Glivec u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l i/ili trombociti &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu lijeka Glivec u smanjenoj dozi od 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	<sup>a</sup> ABN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu lijeka Glivec treba smanjiti na 400 mg.</li> <li>3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu ponovno smanjiti na 300 mg.</li> <li>4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu lijeka Glivec sve dok ABN ne bude ≥1 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥20 x 10<sup>9</sup>/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ABN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu lijeka Glivec treba smanjiti na 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu lijeka Glivec sve dok ABN ne bude ≥1 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥20 x 10<sup>9</sup>/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (doza od 800 mg)	ABN <1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti Glivec sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l i trombociti ≥75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje lijekom Glivec u dozi od 600 mg.</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno &lt;1,0 x 10<sup>9</sup>/l i/ili trombociti &lt;50 x 10<sup>9</sup>/l, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu lijeka Glivec u smanjenoj dozi od 400 mg.</li> </ol>
<p>ABN = apsolutni broj neutrofila  <sup>a</sup> javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja</p>		

## Posebne populacije

### Pedijatrijska populacija

Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine i s Ph+ALL mlađe od 1 godine (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om ili HES/KEL-om.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om mlađe od 18 godina nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima. Trenutno dostupni objavljeni podaci sažeti su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

### Insuficijencija jetre

Imatinib se uglavnom metabolizira preko jetre. Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg na dan. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

Poremećaj funkcije jetre	Testovi funkcije jetre
Blagi	Ukupni bilirubin: = 1,5 GGN AST: >GGN (može biti normalan ili <GGN ako je ukupni bilirubin >GGN)
Umjereni	Ukupni bilirubin: >1,5-3,0 GGN AST: bilo koja vrijednost
Teški	Ukupni bilirubin: >3-10 GGN AST: bilo koja vrijednost

GGN = institucionalna gornja granica normale

AST = aspartat-aminotransferaza

### Insuficijencija bubrega

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg na dan kao početnu dozu. Međutim, u tih bolesnika se preporučuje oprez. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi. Ako se podnosi, doza se može povećati u nedostatku djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### Stariji ljudi

Farmakokinetika imatiniba nije specifično ispitivana u starijih ljudi. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% bolesnika u dobi od 65 godina i više nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob kod odraslih bolesnika. Za starije ljude nije potrebna posebna preporuka doziranja.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kada se Glivec primjenjuje istodobno s drugim lijekovima postoji mogućnost za interakcije lijekova. Potreban je oprez kada se Glivec uzima s inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (vidjeti dio 4.5), CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaksel, kvinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava) može značajno smanjiti izloženost lijeku Glivec, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 induktora i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

## Hipotireoza

U bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoze tijekom liječenja lijekom Glivec (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika trebaju se pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH).

## Hepatotoksičnost

Metabolizam lijeka Glivec odvija se uglavnom preko jetre, dok se samo 13% izlučuje preko bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre (blagi, umjereni ili teški), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Potrebno je imati na umu da bolesnici s GIST-om mogu imati metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja jetre.

Uz imatinib su uočeni slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i jetrenu nekrozu. Kada se imatinib kombinirao s režimima visokih doza kemoterapije otkriveno je povećanje ozbiljnih jetrenih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinira s režimima kemoterapije za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre potrebno je pažljivo praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

## Retencija tekućine

Pojava teške retencije tekućine (pleuralni izljev, edem, plućni edem, ascites, površinski edem) zabilježena je u približno 2,5% novodijagnosticiranih KML bolesnika koji su uzimali Glivec. Zbog toga se naročito preporučuje redovito kontrolirati tjelesnu težinu bolesnika. Neočekivani, nagli porast tjelesne težine treba pažljivo ispitati te, ukoliko je potrebno, poduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere. U kliničkim je ispitivanjima zabilježena povećana incidencija tih događaja u starijih ljudi te u onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Zbog toga se mora oprezno postupati u bolesnika s poremećenom srčanom funkcijom.

## Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike sa srčanom bolešću, faktorom rizika za zatajenje srca ili ranijim zatajenjem bubrega treba pažljivo pratiti, a svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca ili bubrega treba pregledati i liječiti.

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijeve klijetke bili su povezani s degranulacijom HES stanica po uvođenju terapije imatinibom. Zabilježena je reverzibilnost stanja uz primjenu sistemskih steroida, cirkulatornih potpornih mjera i privremeno ukidanje imatiniba. Budući da su srčane nuspojave zabilježene manje često uz imatinib, prije početka liječenja u HES/KEL populaciji potrebno je uzeti u obzir pažljivu procjenu omjera koristi i rizika od terapije imatinibom.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Prije primjene imatiniba u bolesnika s HES/KEL-om i u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s visokim razinama eozinofila potrebno je razmisliti o pregledu kod specijaliste kardiologa, obavljanje ehokardiograma i određivanje serumskog troponina. Ako je bilo što abnormalno, na početku terapije je potrebno razmisliti o kontrolnom pregledu kod specijaliste kardiologa i profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib.

## Gastrointestinalna krvarenja

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su i gastrointestinalna i intratumorska krvarenja (vidjeti dio 4.8). Na temelju raspoloživih podataka nisu identificirani predispozicijski faktori (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji koagulacije) zbog kojih bi bolesnici s GIST-om bili izloženi većem riziku od bilo kojeg tipa krvarenja. S obzirom

na to da je povećana vaskularizacija i sklonost krvarenju dio prirode i kliničkog tijeka GIST-a, u svih bolesnika mora se provoditi standardna praksa i postupci za kontrolu i liječenje krvarenja.

Osim toga, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE), rijetki uzrok gastrointestinalnog krvarenja, zabilježena je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s KML-om, ALL-om i drugim bolestima (vidjeti dio 4.8). Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prekid liječenja lijekom Glivec.

#### Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora, prije početka terapije lijekom Glivec preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina mokraćne kiseline (vidjeti dio 4.8).

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja lijekom Glivec. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje lijekom Glivec potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

#### Fototoksičnost

Izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti je potrebno izbjegavati ili minimizirati zbog rizika od fototoksičnosti povezanog s liječenjem imatinibom. Bolesnike je potrebno uputiti na korištenje mjera kao što su zaštitna odjeća i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

#### Trombotična mikroangiopatija

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-evi) povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izvješća o pojedinačnom slučaju za Glivec (vidjeti dio 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi u bolesnika koji prima Glivec, liječenje je potrebno prekinuti i provesti temeljito istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-protutijela. Ako su anti-ADAMTS13-protutijela povišena istodobno sa sniženom ADAMTS13 aktivnosti, liječenje lijekom Glivec se ne smije nastaviti.

#### Laboratorijske pretrage

Tijekom terapije lijekom Glivec mora se redovito kontrolirati kompletna krvna slika. Liječenje lijekom Glivec je kod bolesnika s KML-om povezano s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija ovisi o stadiju liječene bolesti, a mnogo su češće u bolesnika s ubrzanom fazom KML-a ili blastičnom krizom, u odnosu na bolesnike s kroničnom fazom KML-a. Liječenje lijekom Glivec može se prekinuti ili se doza može smanjiti, kao što se preporučuje u dijelu 4.2.

Funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza) treba redovito kontrolirati u bolesnika koji primaju Glivec.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, vjerojatno zbog povišene razine alfa-kiselog glikoproteina (AGP) u plazmi, proteina koji veže imatinib, u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju primiti najnižu početnu dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega treba liječiti s oprezom. Doza se

može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Dugotrajno liječenje imatinibom može biti povezano s klinički značajnim padom funkcije bubrega. Stoga, funkciju bubrega treba ispitati prije početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tijekom terapije, uz posebnu pozornost na one bolesnike koji posjeduju faktore rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i liječenje u skladu sa standardnim smjernicama liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi zastoja u rastu koji su se pojavili kod djece i preadolescenata koji su primali imatinib. U opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s KML-om prijavljeno je statistički značajno smanjenje (nejasnog kliničkog značaja) medijana skora standardne devijacije za tjelesnu visinu nakon 12 i 24 mjeseca liječenja u dvije male podskupine bez obzira na pubertetski status ili spol. Slični rezultati su uočeni u opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s ALL-om. Preporučuje se pažljivo praćenje rasta kod djece koja se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8).

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije imatiniba u plazmi

Tvari koje inhibiraju djelovanje CYP3A4 izoenzima citokroma P450 (npr. inhibitori proteaze kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogle bi smanjiti metabolizam i povećati koncentracije imatiniba. U zdravih je ispitanika došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednji  $C_{max}$  i AUC imatiniba povećali su se za 26%, odnosno 40%), kada je imatinib primjenjivan istodobno s jednokratnom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Kada se Glivec primjenjuje s inhibitorima porodice CYP3A4, potrebno je oprezno postupati.

#### Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi

Tvari koje induciraju djelovanje CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava) mogu značajno smanjiti izloženost lijeku Glivec, čime se potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Prethodno liječenje s višestrukim dozama rifampicina od 600 mg, nakon čega je slijedila jednokratna doza lijeka Glivec od 400 mg, rezultiralo je smanjenjem  $C_{max}$  i AUC<sub>(0-∞)</sub> za najmanje 54% odnosno 74% bez liječenja rifampicinom. Slični rezultati su uočeni u bolesnika s malignim gliomima koji su liječeni lijekom Glivec dok su uzimali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime, poput karbamazepina, okskarbazepina i fenitoina. AUC imatiniba u plazmi smanjio se za 73% u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime. Istodobnu primjenu rifampicina ili drugih jakih CYP3A4 induktora i imatiniba potrebno je izbjegavati.

#### Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi Glivec mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost  $C_{max}$  i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat) za 2, odnosno 3,5 puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati kada se Glivec primjenjuje s CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel i kvinidin). Glivec može povećati koncentraciju drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini, itd.).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja povezanog s primjenom imatiniba (npr. hemoragija), bolesnici kojima je potrebna antikoagulacija trebaju primati heparin niske molekularne težine ili standardni heparin, umjesto kumarinskih derivata kao što je varfarin.

Glivec *in vitro* inhibira aktivnost CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima što utječu na djelovanje CYP3A4. Imatinib 400 mg dvaput na dan imao je inhibitorni učinak na metabolizam metoprolola posredovan CYP2D6, pri čemu su se  $C_{max}$  i AUC metoprolola povećali za otprilike 23% (90% CI [1,16-1,30]). Izgleda da prilagođavanje doze nije neophodno kada se imatinib istodobno primjenjuje s CYP2D6 supstratima, međutim, savjetuje se oprez kod CYP2D6 supstrata s uskim terapijskim prozorom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru.

*In vitro*, Glivec inhibira paracetamol O-glukuronidaciju s  $K_i$  vrijednosti od 58,5 mikromol/l. Ovakva inhibicija nije uočena *in vivo* nakon primjene lijeka Glivec u dozi od 400 mg i paracetamola u dozi od 1000 mg. Više doze lijeka Glivec i paracetamola nisu proučavane.

Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene visokih doza lijeka Glivec i paracetamola.

U bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena, kada se Glivec istodobno primjenjuje (vidjeti dio 4.4). Stoga se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat.

U Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istodobne primjene lijeka Glivec s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i režima kemoterapije nisu dobro karakterizirane. Nuspojave imatiniba, npr. hepatotoksičnost, mijelosupresija ili drugo, mogu se pojačati te je zabilježeno da istodobna primjena s L-asparaginazom može biti povezana s povećanom hepatotoksičnošću (vidjeti dio 4.8). Stoga primjena lijeka Glivec u kombinaciji zahtijeva posebne mjere opreza.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Glivec.

### Trudnoća

Podaci o primjeni imatiniba u trudnica su ograničeni. Postoje post-marketinška izvješća o spontanim pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama u žena koje su uzimale Glivec. No, ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), dok potencijalni rizik za fetus nije poznat. Glivec se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako njegova primjena nije izrazito neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za fetus.

### Dojenje

Postoje ograničene informacije o distribuciji imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje su otkrila da se i imatinib i njegov djelatni metabolit mogu distribuirati u majčino mlijeko. Omjer koncentracije u mlijeku i plazmi ispitivan u jedne bolesnice bio je 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolit, što ukazuje na veću raspodjelu metabolita u mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos mlijeka od strane dojenčeta, očekuje se da je ukupna izloženost niska (~10% terapijske doze). Međutim, budući da učinci izloženosti niskim dozama imatiniba u dojenčadi nisu poznati, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Glivec.

### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji

primaju Glivec o njegovom učinku na plodnost i gametogenezu. Bolesnici zabrinuti radi svoje plodnosti tijekom liječenja lijekom Glivec moraju se posavjetovati sa svojim liječnikom.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba obavijestiti o postojanju mogućnosti da tijekom liječenja imatinibom nastupe nuspojave poput omaglice, zamagljenog vida ili somnolencije. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

#### **4.8 Nuspojave**

Bolesnici s uznapredovalim stadijima zloćudnih bolesti mogu imati brojna zbunjujuća medicinska stanja koja otežavaju utvrđivanje uzročnosti nuspojava zbog niza simptoma vezanih za osnovnu bolest, njezinu progresiju te istodobnu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima KML-a je ukidanje lijeka zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom zapaženo u 2,4% novodijagnosticiranih bolesnika, 4% bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom, 4% bolesnika u ubrzanj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom i 5% bolesnika u blastičnoj krizi nakon neuspjeha terapije interferonom. U ispitivanju GIST-a, primjena ispitivanog lijeka je prekinuta u 4% bolesnika zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom.

Kod svih indikacija su nuspojave bile slične, uz dvije iznimke. U KML bolesnika uočen je veći postotak mijelosupresije, nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, u 7 (5%) bolesnika nastupilo je GI krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intratumorsko krvarenje (3 bolesnika) ili oboje (1 bolesnik). Uzrok GI krvarenja mogle bi biti lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) koje su povezane s primjenom lijeka, bile su u obje situacije blaga mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, umor, bol u mišićima, grčevi u mišićima i osip. U svim su ispitivanjima površinski edemi bili čest nalaz, a opisani su u prvome redu kao periorbitalni edemi ili kao edemi donjih ekstremiteta. No, ti su edemi rijetko bili teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama, ili smanjenjem doze lijeka Glivec.

Kada se imatinib kombinirao s visokim dozom kemoterapije u Ph+ ALL bolesnika, uočena je prolazna jetrena toksičnost u obliku povišenja transaminaze i hiperbilirubinemije. Imajući na umu ograničenost baze podataka o sigurnosti primjene, dosad prijavljeni štetni događaji u djece odgovaraju poznatome sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika s Ph+ ALL. Baza sigurnosnih podataka za djecu s Ph+ALL vrlo je ograničena iako nisu uočena nikakva nova sigurnosna pitanja.

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini sa ili bez površinskih edema, mogu zajednički opisati kao „retencija tekućine“. Te se reakcije obično mogu liječiti tako da se Glivec privremeno prestane davati te da se primijene diuretici i druge odgovarajuće suportivne mjere. No, neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život, pa je nekoliko bolesnika s blastičnom krizom umrlo s kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i zatajenja bubrega. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije bilo posebnih nalaza o sigurnosti primjene.

#### Nuspojave

Nuspojave zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti se definiraju kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema redosljedu učestalosti, najučestalije su prve.

Nuspojave i njihove učestalosti navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Manje često:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
<i>Rijetko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
<i>Rijetko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Često:</i>	Pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>Manje često:</i>	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Rijetko:</i>	Hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Manje često:</i>	Hipokalemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Rijetko:</i>	Hiperkalemija, hipomagnezija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Često:</i>	Nesanica
<i>Manje često:</i>	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>Rijetko:</i>	Konfuzno stanje
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Glavobolja <sup>2</sup>
<i>Često:</i>	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
<i>Manje često:</i>	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>Rijetko:</i>	Povišen intrakranijalni tlak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Često:</i>	Edem kapaka, pojačano suženje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
<i>Manje često:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
<i>Rijetko:</i>	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Manje često:</i>	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
<i>Manje često:</i>	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca <sup>3</sup> , plućni edem
<i>Rijetko:</i>	Aritmija, fibrilacija atrijska, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pektoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*

<b>Krvožilni poremećaji<sup>4</sup></b>	
<i>Često:</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
<i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hematom, subduralni hematom, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
<i>Često:</i>	Dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Manje često:</i>	Pleuralni izljev <sup>5</sup> , faringolaringealna bol, faringitis
<i>Rijetko:</i>	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja <sup>11*</sup> , intersticijska plućna bolest*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu <sup>6</sup>
<i>Često:</i>	Flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
<i>Manje često:</i>	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje <sup>7</sup> , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Rijetko:</i>	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>Često:</i>	Povišeni jetreni enzimi
<i>Manje često:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Rijetko:</i>	Zatajenje jetre <sup>8</sup> , nekroza jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrbež, edem lica, suhoća kože, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcija preosjetljivosti na svjetlo
<i>Manje često:</i>	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis <sup>12</sup>
<i>Rijetko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vezikularni osip, multiformni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju <sup>9</sup> , artralgijsku bol u kostima <sup>10</sup>
<i>Često:</i>	Oticanje zglobova
<i>Manje često:</i>	Ukočenost zglobova i mišića, osteonekroza*
<i>Rijetko:</i>	Slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Zastoj u rastu kod djece*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
<i>Manje često:</i>	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznato:</i>	Kronično zatajenje bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>Manje često:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilne mjesečnice, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
<i>Rijetko:</i>	Hemoragična cista žutog tijela/hemoragična cista jajnika

<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Retencija tekućine i edem, umor
<i>Često:</i>	Slabost, vrućica, anasarka, zimica, tresavica
<i>Manje često:</i>	Bol u prsnom košu, malaksalost
<b>Pretrage</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Povećana tjelesna težina
<i>Često:</i>	Smanjena tjelesna težina
<i>Manje često:</i>	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
<i>Rijetko:</i>	Povišena amilaza u krvi

\* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja lijeka Glivec u promet. To uključuje spontano prijavljivanje nuspojava, kao i ozbiljne štetne događaje iz trenutno provedenih ispitivanja, proširenih pristupnih programa za bolesnike, kliničkih farmakoloških studija i eksplorativnih studija u neodobrenim indikacijama. Budući da su te reakcije zabilježene u populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću imatinibu.

- 1 Upala pluća je najčešće zabilježena u bolesnika s transformiranim KML-om i u bolesnika s GIST-om.
- 2 Glavobolja je bila najčešća u GIST bolesnika.
- 3 Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca su bili češće uočeni u bolesnika s transformiranim KML-om, nego u bolesnika s kroničnim KML-om.
- 4 Crvenilo uz osjećaj vrućine je bilo najčešće u GIST bolesnika, a krvarenje (hematomi, hemoragija) je bilo najčešće u bolesnika s GIST-om i s transformiranim KML-om (KML-ubrzana faza i KML-blastična kriza).
- 5 Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranim KML-om (KML-ubrzana faza i KML-blastična kriza), nego u bolesnika s kroničnim KML-om.
- 6+7 Bol u trbuhu i gastrointestinalno krvarenje su najčešće uočeni u GIST bolesnika.
- 8 Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva zbog zatajenja jetre i nekroze jetre.
- 9 Nakon stavljanja lijeka u promet primijećena je mišićno-koštana bol koja se javlja tijekom liječenja imatinibom, kao i nakon prekida liječenja.
- 10 Mišićno-koštana bol i srodni događaji su češće uočeni u bolesnika s KML-om, nego u GIST bolesnika.
- 11 Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.
- 12 Uključujući nodozni eritem.

### Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

#### Hematologija

Kod KML-a, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalne nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze  $\geq 750$  mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti, kod čega je učestalost neutropenije stupnja 3 i 4 ( $ABN < 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ) bila između 4 i 6 puta veća u blastičnoj krizi i ubrzanoj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju odnosno trombocitopeniju) u usporedbi s novodijagnosticiranim bolesnicima u kroničnoj fazi KML-a (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). U novodijagnosticiranoj kroničnoj fazi KML-a, neutropenija 4. stupnja ( $ABN < 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 10 \times 10^9/l$ ) zapažene su u 3,6% odnosno  $< 1\%$  bolesnika. Medijan trajanja neutropenijskih i trombocitopenijskih epizoda obično se kretao od 2 do 3 tjedna, odnosno od 3 do 4 tjedna. Te se epizode obično mogu liječiti ili smanjenjem doze ili prekidanjem liječenja lijekom Glivec, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog ukidanja liječenja. U pedijatrijskih KML bolesnika najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se općenito javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemije 3. i 4. stupnja zabilježene su u 5,4% odnosno 0,7% bolesnika i mogle su biti povezane s gastrointestinalnim ili

intratumorskim krvarenjem barem u nekih od tih bolesnika. Neutropenija 3. i 4. stupnja zapažena je u 7,5% odnosno u 2,7% bolesnika, a trombocitopenija 3. stupnja u 0,7% bolesnika. Trombocitopenija 4. stupnja nije nastupila niti u jednog bolesnika. Do smanjenja broja leukocita (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

#### Biokemija

Veliko povišenje vrijednosti transaminaza (<5%) ili bilirubina (<1%) uočeno je u bolesnika s KML-om i obično je liječeno smanjenjem doze ili prekidom terapije (medijan trajanja tih epizoda bio je približno tjedan dana). Liječenje je trajno ukinuto zbog abnormalnih laboratorijskih vrijednosti jetre u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222), zapaženo je 6,8% ALT (alanin-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja, kao i 4,8% AST (aspartat-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja. Povišenje bilirubina bilo je ispod 3%.

Bilo je slučajeva citolitičkog i kolestatskog hepatitisa i zatajenja jetre; neki su od njih završili smrtnim ishodom, uključujući jednog bolesnika na visokoj dozi paracetamola.

#### Opis odabranih nuspojava

##### Ponovna aktivacija hepatitisa B

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja lijekom Glivec. U slučaju predoziranja bolesnika treba promatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“. Zabilježeni su sljedeći događaji s različitim rasponima doza:

#### Populacija odraslih osoba

1200 do 1600 mg (trajanje je variralo između jednog i 10 dana): mučnina, povraćanje, proljev, osip, eritem, edem, oticanje, umor, mišićni spazam, trombocitopenija, pancitopenija, bol u trbuhu, glavobolja, smanjeni apetit.

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg na dan tijekom 6 dana): slabost, mialgija, povišenje vrijednosti kreatinin fosfokinaze, povišenje vrijednosti bilirubina, bol u trbuhu.

6400 mg (jednokratna doza): u literaturi je zabilježen jedan slučaj jednog bolesnika s mučninom, povraćanjem, bolovima u trbuhu, vrućicom, oticanjem lica, smanjenim brojem neutrofila, povišenjem vrijednosti transaminaza.

8 do 10 g (jednokratna doza): zabilježeni su povraćanje i bolovi u trbuhu.

#### Pedijatrijska populacija

Kod jednog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 400 mg došlo je do povraćanja, proljeva i anoreksije, dok je kod drugog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 980 mg došlo do smanjenog broja leukocita i proljeva.

U slučaju predoziranja, potrebno je promatrati bolesnika i provoditi odgovarajuće suportivno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastični lijekovi, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK  
oznaka: L01EA01

#### Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze, koja potentno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze (TK), kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za faktor matičnih stanica (SCF, engl. *stem cell factor*) kodiran c-Kit protoonkogenom, receptore za diskoidinsku domenu (DDR1 i DDR2, engl. *discoidin domain receptors*), receptor za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R, engl. *colony stimulating factor receptor*) te alfa i beta receptore za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib može također inhibirati i stanične događaje posredovane aktivacijom tih receptorskih kinaza.

#### Farmakodinamički učinci

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, staničnom te *in vivo* nivou. Supstancija selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama, kao i u svježim leukemijskim stanicama osoba koje boluju od kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom i od akutne limfoblastične leukemije (ALL).

Supstancija pokazuje *in vivo* antitumorsko djelovanje kao samostalni agens na životinjskim modelima u kojima se koriste Bcr-Abl pozitivne tumorske stanice.

Imatinib je također inhibitor receptorskih tirozin kinaza za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF), PDGF-R, i za faktor matičnih stanica (SCF), c-Kit, te inhibira stanične događaje do kojih dolazi posredstvom PDGF-a i SCF-a. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u stanicama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju *kit* mutacije. U patogenezu MDS/MPD-a, HES/KEL-a i DFSP-a uključena je ili konstitutivna aktivacija receptora za PDGF ili Abl protein-tirozin kinaza koja nastaje kao posljedica fuzije pri čemu se javljaju različiti partnerski proteini ili konstitutivno stvaranje PDGF-a. Imatinib inhibira signaliziranje i proliferaciju stanica izazvanu nepravilno reguliranom aktivnošću PDGFR-a i Abl kinaze.

#### Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Učinkovitost lijeka Glivec temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez progresije. Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja demonstriraju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljenje.

Tri velika, internacionalna, otvorena, nekontrolirana klinička ispitivanja faze II provedena su u bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia (Ph<sup>+</sup>) kromosomom, u uznapredovaloj, blastičnoj ili ubrzanoj fazi bolesti, s drugim Ph<sup>+</sup> leukemijama ili u bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ali u kojih nije uspjela prethodna terapija interferonom-alfa (IFN). U bolesnika s novodijagnosticiranim Ph<sup>+</sup> KML-om provedeno je jedno veliko, otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizirano ispitivanje faze III. Osim toga, djeca su liječena u dva ispitivanja faze I i jednom ispitivanju faze II.

U svim kliničkim ispitivanjima 38-40% bolesnika bilo je u dobi  $\geq 60$  godina, a 10-12% bolesnika bilo je u dobi  $\geq 70$  godina.

### Kronična faza, novodijagnosticirani

U ovom ispitivanju faze III. u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili samo s jednim agensom - lijekom Glivec ili s kombinacijom interferona-alfa (IFN) plus citarabina (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak potpunog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast vrijednosti WBC-a, nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili tešku nepodnošljivost liječenja, odobreno je da prijeđu u alternativni krak liječenja. U Glivec kraku, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U IFN kraku, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN-a od 5 MIU/m<sup>2</sup>/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>/dan u trajanju od 10 dana/mjesec.

Ukupan broj od 1106 bolesnika je randomiziran po 553 ispitanika u svaki krak. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između oba kraka. Medijan dobi je iznosio 51 godinu (u rasponu od 18-70 godina), kod čega je 21,9% bolesnika bilo ≥60 godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% bijelaca i 4,7% crnaca. Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, medijan trajanja prve linije liječenja bio je 82 mjeseca u Glivec kraku, odnosno 8 mjeseci u INF kraku. Medijan trajanja druge linije liječenja za Glivec bio je 64 mjeseca. Ukupno gledajući, prosječna vrijednost dnevne doze dane bolesnicima koji su primali prvu liniju liječenja lijekom Glivec iznosila je 406 ± 76 mg. Primarni ishod ispitivanja djelotvornosti bio je preživljenje bez progresije. Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR-a ili MCyR-a, ili u bolesnika koji ne postižu CHR povećanje vrijednosti WBC-a unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrzane faze ili blastične krize i preživljenje, glavni su sekundarni ishodi. Odgovori su prikazani u Tablici 2.

**Tablica 2 Odgovor u ispitivanju novodijagnosticiranog KML-a (84-mjesečni podaci)**

(Najbolje stope odgovora)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Hematološki odgovor</b>		
CHR stopa n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Citogenetski odgovor</b>		
Veliki odgovor n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Potpuni CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Molekularni odgovor **</b>		
Veliki odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov egzaktni test		
** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima		
<b>Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):</b> WBC <10 x 10 <sup>9</sup> /l, trombociti <450 x 10 <sup>9</sup> /l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti		
<b>Kriteriji citogenetskog odgovora:</b> potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora.		
<b>Kriteriji velikog molekularnog odgovora:</b> u perifernoj krvi, sniženje ≥3 logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom real-time PCR metodom pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

Stope potpunog hematološkog odgovora, velikog citogenetskog odgovora (MCyR) i potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) za prvu liniju liječenja procijenjene su korištenjem Kaplan-Meierovog pristupa, pri čemu su izostanci odgovora izostavljeni kod datuma zadnjeg pregleda. Korištenjem tog pristupa, procijenjene kumulativne stope odgovora za prvu liniju liječenja lijekom

Glivec su se poboljšale od 12 mjeseci do 84 mjeseca terapije kako slijedi: CHR od 96,4% do 98,4% i CCyR od 69,5% do 87,2%.

Nakon 7 godina praćenja, u Glivec kraku bilo je 93 (16,8%) događaja progresije: 37 (6,7%) je uključivalo progresiju u ubranu fazu/blastičnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR-a, 15 (2,7%) gubitak CHR-a ili povećanje WBC-a i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih uz KML. S druge strane, u INF+Ara-C kraku bilo je 165 (29,8%) događaja, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja INF+Ara-C-om.

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u Glivec kraku u usporedbi s IFN krakom (92,5% prema 85,1%,  $p < 0,001$ ). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja terapije, i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procijenjena stopa preživljenja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u Glivec kraku i 60,6% u kontrolnom kraku ( $p < 0,001$ ). Kod lijeka Glivec su se godišnje stope progresije bilo koje vrste također smanjivale s vremenom.

Ukupno je umro 71 (12,8%) bolesnik iz Glivec skupine i 85 (15,4%) bolesnika iz INF+Ara-C skupine. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranoj Glivec, odnosno INF+Ara-C skupini ( $p = 0,073$ , log-rang test). Na to vrijeme-događaja kao cilj ispitivanja je snažno utjecala visoka stopa prelazaka sa INF+Ara-C na Glivec. Učinak liječenja lijekom Glivec na preživljenje u kroničnoj fazi novodijagnosticiranog KML-a je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih Glivec podataka uz primarne podatke iz drugog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan INF+Ara-C ( $n = 325$ ) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost lijeka Glivec nad INF+Ara-C-om u ukupnom preživljenju ( $p < 0,001$ ); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na lijeku Glivec i 63 (19,4%) bolesnika na INF+Ara-C-u.

Stupanj citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan učinak na dugotrajne ishode u bolesnika na lijeku Glivec. Dok je otprilike 96% bolesnika s CCyR-om, odnosno 93% bolesnika s PCyR-om nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu nakon 84 mjeseca, samo je 81% bolesnika bez MCyR nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u uznapredovali KML nakon 84 mjeseca ( $p < 0,001$  ukupno,  $p = 0,25$  između CCyR-a i PCyR-a). Za bolesnike sa smanjenjem Bcr-Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerojatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca. Slični nalazi su nađeni i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U toj studiji, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg na dan na 600 mg na dan, zatim od 600 mg na dan na 800 mg na dan. Nakon 42 mjeseca praćenja, 11 bolesnika doživjelo je potvrđeni gubitak (unutar 4 tjedna) njihovog citogenetskog odgovora. Od tih 11 bolesnika, 4 bolesnika su prešla na višu dozu do 800 mg na dan te ih je dvoje ponovno postiglo citogenetski odgovor (1 djelomični i 1 potpuni, a taj je također postigao i molekularni odgovor), dok je od 7 bolesnika koji nisu prešli na višu dozu samo jedan ponovno postigao potpuni citogenetski odgovor. Postotak nekih nuspojava bio je viši u 40 bolesnika u kojih je doza povećana na 800 mg na dan, u usporedbi s populacijom bolesnika prije povećanja doze ( $n = 551$ ). Češće nuspojave su uključivale gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostale nuspojave su zabilježene s nižom ili istom učestalošću.

#### Kronična faza, neuspjeh interferona

532 odrasla bolesnika liječena su s početnom dozom od 400 mg. Bolesnici su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspjeh (29%), citogenetski neuspjeh (35%) ili nepodnošenje interferona (36%). Bolesnici su prethodno primali IFN terapiju u medijanu trajanja od 14 mjeseci u dozama  $\geq 25 \times 10^6$  IU/tjedan i svi su bili u završnoj kroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 mjeseca. Primarna varijabla djelotvornosti ispitivanja bila je stopa većeg citogenetskog odgovora (potpuni plus djelomični odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom je ispitivanju kod 65% bolesnika postignut veliki citogenetski odgovor koji je bio potpun u 53% (potvrđeno 43%) bolesnika (Tablica 3). Potpuni je hematološki odgovor postignut u 95% bolesnika.

### Ubrzana faza

Uključeno je 235 odraslih bolesnika s bolešću u ubrzanj fazi. Prvih je 77 bolesnika počelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 158 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije (tj. klirens blasta iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao kod potpunih odgovora), ili kao vraćanje na kroničnu fazu KML-a. Potvrđeni hematološki odgovor je postignut u 71,5% bolesnika (Tablica 3). Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo veliki citogenetski odgovor, koji je bio potpun u 20,4% (potvrđeno 16%) bolesnika. Za bolesnike liječene dozom od 600 mg, trenutne procjene za medijan vrijednosti preživljenja bez progresije te ukupno preživljenje iznose 22,9, odnosno 42,5 mjeseca.

### Mijeloična blastična kriza

U ispitivanje je uključeno 260 bolesnika s mijeloičnom blastičnom krizom. Njih je 95 (37%) prethodno primilo kemoterapiju zbog liječenja bilo ubrzanj faze, bilo blastične krize („prethodno liječeni bolesnici“), a 165 (63%) ispitanika nije („neliječeni bolesnici“). Kod prvih 37 bolesnika liječenje je započelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 223 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena ili kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije, ili kao vraćanje na kroničnu fazu KML-a, uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanj fazi. U tom je ispitivanju 31% bolesnika postiglo hematološki odgovor (36% u skupini prethodno neliječenih bolesnika i 22% u skupini prethodno liječenih bolesnika). Stopa odgovora također je bila viša u bolesnika koji su liječeni s dozom od 600 mg (33%) u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni s 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Trenutna procjena medijana vrijednosti preživljenja prethodno neliječenih i liječenih bolesnika iznosila je 7,7, odnosno 4,7 mjeseci.

### Limfatična blastična kriza

U ispitivanjima faze I uključen je ograničeni broj bolesnika ( $n=10$ ). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% uz trajanje od 2 do 3 mjeseca.

**Tablica 3 Odgovor u ispitivanjima KML-a u odraslih**

	Studija 0110 37-mjesečni podaci Kronična faza, neuspjeh IFN terapije (n=532)	Studija 0109 40,5-mjesečni podaci Ubrzana faza (n=235)	Studija 0102 38-mjesečni podaci Mijeloična blastična kriza (n=260)
	% bolesnika (CI <sub>95%</sub> )		
Hematološki odgovor <sup>1</sup>	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	nije primjenjivo	12%	5%
Vraćanje na kroničnu fazu (RTC)	nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor <sup>2</sup>	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Potpuni (Potvrđeni <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Djelomični	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup> Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):</b>            CHR: Studija 0110 [WBC &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l, trombociti &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l, mijelociti+metamijelociti &lt;5% u krvi, u krvi nema blasta i promijelocita, bazofili &lt;20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombociti ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, nema blasta u krvi, blasti u KS &lt;5% i nema ekstramedularne bolesti]            NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l, a trombociti ≥20 x 10<sup>9</sup>/l (samo 0102 i 0109)            RTC &lt;15% blasta u KS i PK, &lt;30% blasta+promijelocita u KS i PK, &lt;20% bazofila u PK, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri (samo za 0102 i 0109).            KS = koštana srž, PK = periferna krv</p> <p><b><sup>2</sup> Kriteriji citogenetskog odgovora:</b>            Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1-35%)</p> <p><sup>3</sup> Potpuni citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.</p>			

#### Pedijatrijska populacija

U ispitivanje faze I s povišenjem doze, uključeno je ukupno 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi <18 godina bilo s kroničnom fazom KML-a (n=11), bilo s KML-om u blastičnoj krizi ili Ph+ akutnim leukemijama (n=15). To je bila populacija bolesnika koja je ranije intenzivno liječena, budući da ih je 46% ranije primilo transplantaciju koštane srži (BMT), a 73% kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama lijeka Glivec od 260 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=7), te 570 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5). Od 9 bolesnika s kroničnom fazom KML-a i raspoloživim citogenetskim podacima, 4 (44%) i 3 (33%) je postiglo potpuni, odnosno djelomični citogenetski odgovor, za stopu MCyR-a od 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranim i neliječenim KML-om u kroničnoj fazi je uključen u otvoreno, multicentrično, ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m<sup>2</sup>/dan lijeka Glivec, bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje lijekom Glivec izazvalo je brzi odgovor u novodijagnosticiranih pedijatrijskih KML bolesnika sa CHR-om od 78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa CHR-a je praćena razvojem potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je usporedivo s rezultatima dobivenim u odraslih. Osim toga, djelomični citogenetski odgovor (PCyR) uočen je u 16%, a veliki citogenetski odgovor (MCyR) u 81%. Većina bolesnika koja je postigla CCyR razvila je CCyR između 3 i 10 mjeseci, uz medijan vremena do odgovora od 5,6 mjeseci temeljeno na Kaplan-Meierovoj procjeni.

Europska Agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Glivec u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim

Philadelphia kromosomom (bcr-abl translokacija) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

##### Novodijagnosticirani Ph+ ALL

U kontroliranom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego kemoterapija (96,3% u odnosu na 50%;  $p=0,0001$ ). Kada je terapija imatinibom primijenjena bolesnicima koji nisu odgovarali ili su slabo odgovarali na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je potpuni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem u bcr-abl transkripciji u bolesnika liječenih imatinibom, nego u kraku koji je primao kemoterapiju, nakon 2 tjedna terapije ( $p=0,02$ ). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku kemoterapiju (vidjeti Tablicu 4) nakon indukcije, a razine bcr-abl transkripcije bile su identične u dva kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna studije, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljenju bez bolesti ili ukupnom preživljenju, premda su bolesnici s potpunim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu dužine remisije ( $p=0,01$ ) i preživljenja bez bolesti ( $p=0,02$ ).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih Ph+ ALL bolesnika u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji s induksijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 4) rezultira postizanjem stope potpunog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procijenjenih bolesnika) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 procijenjenog bolesnika). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS) stalno premašuju 1 godinu te su superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) u dva ispitivanja (AJP01 i AUS01).

**Tablica 4 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom**

<b>Studija ADE10</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.(1 h) dan 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 22-25, 29-32
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-20
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5
<b>Studija AAU02</b>	
Indukcijska terapija ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), dani 1-4; Mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1

<b>Studija ADE04</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; Vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5
<b>Studija AJP01</b>	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), dan 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dan peroralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (svakih 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5
<b>Studija AUS01</b>	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 i 11-14, izmjenjivano s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, svakih 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno tijekom 13 mjeseci; Prednizolon 200 mg peroralno, 5 dana na mjesec tijekom 13 mjeseci
Svi režimi liječenja uključuju primjenu steroida radi CNS profilakse.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

### Pedijatrijska populacija

U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali Glivec (340 mg/m<sup>2</sup>/dan) u kombinaciji s intenzivnom kemoterapijom nakon indukcijskog liječenja. Glivec je povremeno primjenjivan u kohortama 1-5, uz progresivno produljenje i raniji početak primjene lijeka Glivec od jedne do druge kohorte, pri čemu je kohorta 1 primala najmanji intenzitet, a kohorta 5 najveći intenzitet lijeka Glivec (najdulje trajanje u danima kontinuiranog uzimanja dnevne doze lijeka Glivec tijekom prvih ciklusa kemoterapije). Stalna svakodnevna izloženost lijeku Glivec u ranoj fazi liječenja u kombinaciji s kemoterapijom dovela je u bolesnika iz kohorte 5 (n=50) do poboljšanja stope 4-godišnjeg preživljavanja bez događaja (EFS) u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne kohorte (n=120), koji su primali standardnu kemoterapiju bez lijeka Glivec (69,6% u odnosu na 31,6%). Procijenjeno 4-godišnje ukupno preživljavanje u bolesnika u kohorti 5 bilo je 83,6% u usporedbi s 44,8% u kontrolnoj kohorti. Od 50 bolesnika u kohorti 5, 20 (40%) ih je primilo transplantirane hematopoetske matične stanice.

**Tablica 5 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301**

<p>Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)</p>	<p>VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1-5          Ifosfamid (1,8 g/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1-5          MESNA (360 mg/m<sup>2</sup>/doza svaka 3 sata x 8 doza/dan, i.v.): dani 1-5          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 6-15 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti          i.t. metotreksat (prilagođeno dobi): SAMO dan 1          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 8, 15</p>
<p>Konsolidacijska terapija 2 (3 tjedna)</p>	<p>Metotreksat (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1          Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: Dani 2 i 3          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1          ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4, i.v.): dani 2 i 3          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 4-13 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p>
<p>Reindukcijska terapija 1 (3 tjedan)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1, 8, i 15          DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2          CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4          PEG-ASP (2500 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 4          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15          DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
<p>Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedana)</p>	<p>Metotreksat (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15          Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: Dani 2, 3, 16 i 17          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22          VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti          ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44          L-ASP (6000 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 44</p>
<p>Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)</p>	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1, 8 i 15          DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2          CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): Dani 3 i 4          PEG-ASP (2500 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 4          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15          DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
<p>Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)</p>	<p>Metotreksat (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15          Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17          Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22          VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26          G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti          ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44          L-ASP (6000 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 44</p>

Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 MESNA i.v., dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalna iradijacija (Samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za bolesnike koji imaju CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1-og dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, SC = potkožno, i.t. = intratekalo, p.o. = oralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptotetan sulfonat, iii= ili dok vrijednost MTX-a ne bude <0,1 µm, Gy= Gray

Ispitivanje AIT07 bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze II/III u kojem je sudjelovalo 128 bolesnika (od 1 do <18 godina) liječenih imatinibom u kombinaciji s kemoterapijom. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja u skladu su sa sigurnosnim profilom imatiniba u bolesnika s Ph+ ALL.

#### Recidivirajući ili refraktorni Ph+ ALL

Kada je imatinib samostalno korišten u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, rezultirao je s odgovorom u 53 od 411 procijenjenih bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% potpuni) i stopom većeg citogenetskog odgovora od 23%. (Napomena, od 411 bolesnika, 353 je liječeno u proširenom pristupnom programu bez prikupljenih podataka o primarnom odgovoru.) Medijan vremena do progresije u ukupnoj populaciji od 411 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om kretao se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja kod 401 procijenjenog bolesnika kretao se od 4,9 do 9 mjeseci. Podaci su bili slični kada su ponovno analizirani kako bi uključili samo one bolesnike u dobi od 55 godina ili starije.

#### Klinička ispitivanja kod MDS/MPD-a

Iskustvo s lijekom Glivec u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji na hematološkom i citogenetskom odgovoru. Ne postoje kontrolirana ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljenje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje lijeka Glivec u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD-om koji su liječeni lijekom Glivec 400 mg na dan. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom

gena razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost tih bolesnika se kretala od 20 do 72 godine.

Proveden je opservacijski registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika s mijeloproliferativnim novotvorinama s PDGFR- $\beta$  preraspodjelom, a koji su liječeni lijekom Glivec. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su Glivec s medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procjene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena bolesnika. Uz konzervativnu pretpostavku da bolesnici kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabilježen u 20/23 (87%) bolesnika, CCyR u 9/23 (39,1%) bolesnika odnosno MR (engl. *molecular response*) u 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa u bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Osim toga, dodatnih 24 bolesnika s MDS/MPD-om je zabilježeno u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen lijekom Glivec 400 mg na dan, dok su preostala 3 bolesnika primala niže doze. U jedanaest bolesnika otkrivene su preraspodjele PDGFR gena, od kojih je 9 postiglo CHR, a 1 PHR. Starost tih bolesnika se kretala od 2 do 79 godina. U nedavnoj publikaciji, novije informacije o 6 od tih 11 bolesnika otkrile su da su svi ti bolesnici ostali u citogenetskoj remisiji (raspon 32-38 mjeseci). Ista publikacija je objavila i podatke dugotrajnog praćenja od 12 MDS/MPD bolesnika s preraspodjelom PDGFR gena (5 bolesnika iz studije B2225). Ti su bolesnici primali Glivec za medijan od 47 mjeseci (raspon 24 dana – 60 mjeseci). U 6 od tih bolesnika praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest bolesnika postiglo je brzi CHR; deset je imalo potpun nestanak citogenetskih abnormalnosti te smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripcija mjereno RT-PCR-om. Hematološki i citogenetski odgovori su se održali za medijan od 49 mjeseci (raspon 19-60), odnosno 47 mjeseci (raspon 16-59). Ukupno preživljenje iznosi 65 mjeseci od dijagnoze (raspon 25-234). Primjena lijeka Glivec bez genetske translokacije obično ne rezultira poboljšanjem.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod HES/KEL-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje lijeka Glivec u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om je liječeno lijekom Glivec od 100 mg do 1000 mg na dan. Dodatnih 162 bolesnika s HES/KEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva, primalo je Glivec u dozama od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene u 117 od ukupne populacije od 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijska kinaza. Dodatna četiri HES bolesnika su otkrivena kao FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -pozitivni u druga 3 objavljenja slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijskom kinazom postiglo je CHR održan mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci izostavljen u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postigao potpunu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Starost tih bolesnika kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, ispitivači su u prikazima slučajeva zabilježili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, živčanom, koži/potkožnom tkivu, dišnom/prsištu/sredoprstu, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL-om. U 3 publikacije zabilježena su tri (3) bolesnika s HES-om i KEL-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan

ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST-a

Kod bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi na dan primali bilo 400 mg bilo 600 mg peroralno tijekom razdoblja do 36 mjeseci. Dob se tih bolesnika kretala od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST-a koji je bio inoperabilan i/ili metastatski. Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijske pretrage su rutinski provedene s Kit protutijelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Za tumore je bilo potrebno da se mogu mjeriti na barem jednom mjestu bolesti, a karakterizacija odgovora bila je temeljena na kriterijima grupacije Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su prikazani u Tablici 6.

**Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)**

Najbolji odgovor	Sve doze (n=147)
	n (%)
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Djelomični odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Progresija bolesti	18 (12,2)
Neprocijenjeno	5 (3,4)
Nepoznato	2 (1,4)

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dvije dozirne skupine. Značajan broj bolesnika koji je imao stabilnu bolest u vrijeme interim analize je postigao djelomični odgovor s dužim liječenjem (medijan praćenja od 31 mjeseca). Medijan vremena do odgovora bio je 13 tjedana (95% CI 12-23). Medijan vremena do neuspjeha liječenja u bolesnika koji su odgovorili na terapiju bio je 122 tjedna (95% CI 106-147), odnosno 84 tjedana (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Medijan vrijednosti ukupnog preživljenja nije dosegnut. Kaplan-Meierova procjena za preživljenje nakon 36-mjesečnog praćenja iznosi 68%.

U dvije kliničke studije (studija B2222 i intergrupna studija S0033) dnevna doza lijeka Glivec je povećana do 800 mg u bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dnevnim dozama od 400 mg ili 600 mg. Dnevna doza je povećana na 800 mg kod ukupno 103 bolesnika; 6 bolesnika je postiglo djelomični odgovor, a 21 stabilizaciju njihove bolesti nakon povećanja doze, uz ukupnu kliničku korist od 26%. Prema dostupnim podacima o sigurnosti primjene, izgleda da povećanje doze na 800 mg na dan, u bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg na dan, ne utječe na sigurnosni profil lijeka Glivec.

#### Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, Glivec je ispitivan u multicentričnom, dvostrukoslijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Dob tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a s imunokemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora  $\geq 3$  cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a, bolesnici su randomizirani u jedan od dva kraka: Glivec 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tijekom jedne godine.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Glivec je značajno produljio preživljenje bez recidiva bolesti, pri čemu je 75% bolesnika bilo bez recidiva nakon 38 mjeseci u Glivec skupini, u odnosu na 20 mjeseci u placebo skupini (95% CIs, [30 - nije moguće procijeniti], odnosno [14 - nije moguće procijeniti]); (omjer rizika = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Nakon jedne godine ukupno preživljenje bez recidiva bolesti bilo je značajno bolje za Glivec (97,7%) u odnosu na placebo (82,3%), ( $p < 0,0001$ ). Rizik od recidiva bolesti je smanjen za otprilike 89% u usporedbi s placebom (omjer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Rizik od recidiva bolesti u bolesnika nakon kirurškog uklanjanja primarnog GIST-a je retrospektivno procijenjen na temelju sljedećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su bili dostupni za 556 od 713 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT – engl. *intention-to-treat*). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH - National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP - Armed Forces Institute of Pathology) su prikazani u Tablici 7. U skupinama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljenje.

**Tablica 7 Sažetak analiza preživljenja bez recidiva bolesti u ispitivanju Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika**

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesnika	Broj događaja / broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95% CI)*	Stope preživljenja bez recidiva bolesti (%)	
					12 mjeseci	24 mjeseci
					Glivec vs. placebo	Glivec vs. placebo
NIH	Niska	29,5	0/86 vs. 2/90	NP 0,59	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Srednja	25,7	4/75 vs. 6/78	(0,17; 2,10) 0,29	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Visoka	44,8	21/140 vs. 51/127	(0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Vrlo niska	20,7	0/52 vs. 2/63	NP	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Niska	25,0	2/70 vs. 0/69	NP 0,16	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Srednja	24,6	2/70 vs. 11/67	(0,03; 0,70) 0,27	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Visoka	29,7	16/84 vs. 39/81	(0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće procijeniti

Drugo otvoreno multicentrično ispitivanje faze III (SSG XVIII/AIO) uspoređivalo je 12 mjeseci liječenja lijekom Glivec 400 mg/dan u odnosu na 36 mjeseci liječenja u bolesnika nakon kirurške resekcije GIST-a i jednog od sljedećeg: promjer tumora >5 cm i broj mitozu >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (HPF, engl. *high power fields*); ili promjer tumora >10 cm i bilo koji broj mitozu ili tumor bilo koje veličine s brojem mitozu >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika je pristalo sudjelovati i biti randomizirano u ispitivanju (199 bolesnika u 12-mjesečni krak i 198 bolesnika u 36-mjesečni krak), pri čemu je medijan starosti bio 61 godina (raspon od 22 do 84 godina). Medijan vremena praćenja bio je 54 mjeseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 mjeseca.

Primarni ishod ispitivanja bio je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Trideset i šest (36) mjeseci liječenja lijekom Glivec značajno je produljilo preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s 12 mjeseci liječenja lijekom Glivec (uz ukupan omjer rizika = 0,46 [0,32, 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tablica 8, Slika 1).

Osim toga, trideset i šest (36) mjeseci liječenja lijekom Glivec značajno je produljilo ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s 12 mjeseci liječenja lijekom Glivec (omjer rizika = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tablica 8, Slika 2).

Duže trajanje liječenja (>36 mjeseci) može odgoditi pojavu dodatnih recidiva; međutim utjecaj tih nalaza na ukupno preživljenje ostaje nepoznat.

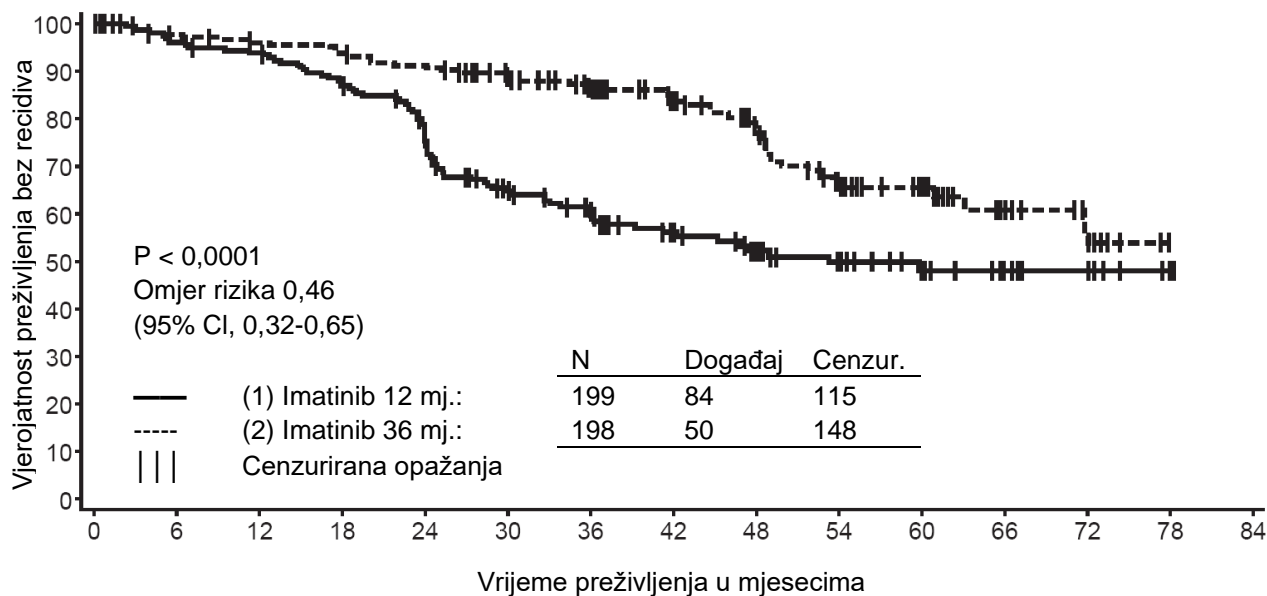
U kraku s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u kraku s 36-mjesečnim liječenjem 12.

U ITT analizi, koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja, 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljenje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11. eksonu bio 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nikakav zaključak se ne može izvući za druge manje česte podskupine mutacija zbog malog broja opaženih događaja.

**Tablica 8 12-mjesečno i 36-mjesečno liječenje lijekom Glivec (SSGXVIII/AIO ispitivanje)**

<b>Preživljenje bez recidiva bolesti</b>	<b>Krak s 12-mjesečnim liječenjem %(CI)</b>	<b>Krak s 36-mjesečnim liječenjem %(CI)</b>
12 mjeseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mjeseca	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mjeseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mjeseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mjeseci	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
<b>Preživljenje</b>		
36 mjeseci	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mjeseci	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mjeseci	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

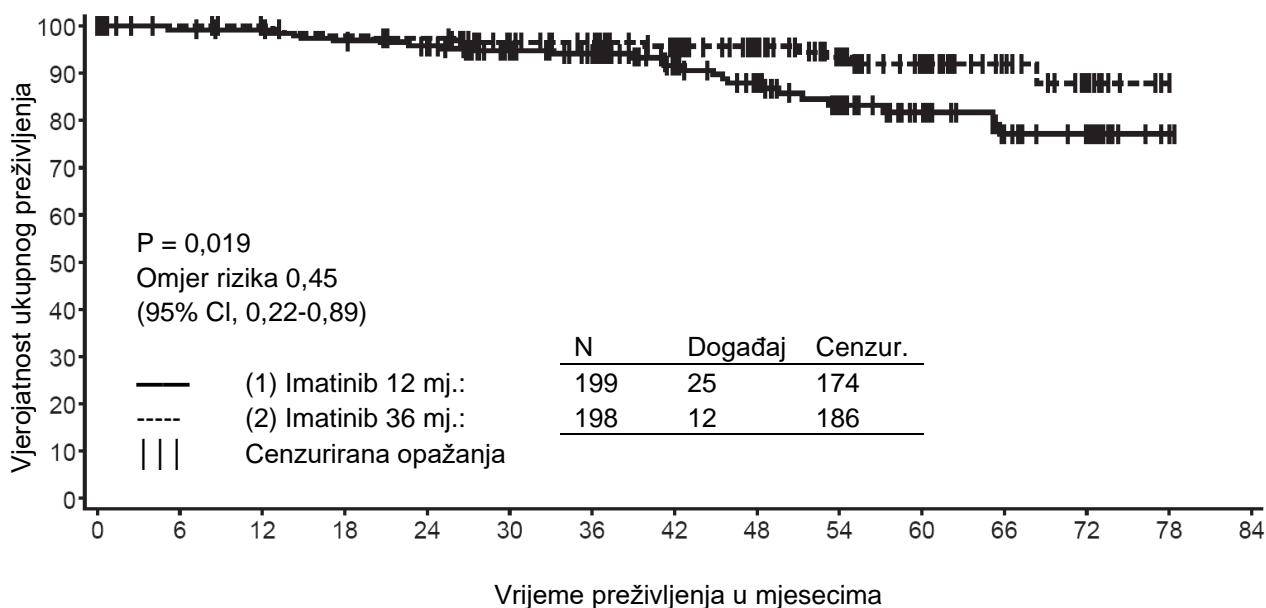
**Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)**



Broj izloženih riziku : broj događaja

(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	

**Slika 2 Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja (ITT populacija)**



Broj izloženih riziku : broj događaja

(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	

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (sa ili bez Kit ili PDGFR mutacija). Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao kao adjuvantno liječenje i za liječenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

## Klinička ispitivanja kod DFSP-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih lijekom Glivec 800 mg na dan. Dob bolesnika s DFSP-om kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući nakon inicijalnog resekcijskog kirurškog zahvata te nije smatran podobnim za dodatni resekcijski kirurški zahvat u trenutku uključivanja u studiju. Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Od 12 uključenih bolesnika, 9 je imalo odgovor, jedan potpuni, a 8 djelomični. Tri bolesnika s djelomičnim odgovorom su kasnije postigla stanje bez bolesti uz pomoć kirurškog zahvata. Medijan trajanja terapije u studiji B2225 iznosio je 6,2 mjeseca, s maksimalnim trajanjem od 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om liječenih lijekom Glivec, s rasponom starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi su liječeni ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) lijeka Glivec na dan. Pet (5) bolesnika je imalo odgovor, 3 potpuni i 2 djelomični. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedana i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22)(q22;q13), ili njezin genski proizvod, je bila prisutna kod gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Glivec.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s DFSP-om. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s DFSP-om i preraspodjelom PDGFR gena. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Farmakokinetika lijeka Glivec

Farmakokinetika lijeka Glivec ocijenjena je na rasponu doziranja od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi analizirani su na dan 1 te ili na dan 7 ili na dan 28, a do toga su vremena koncentracije u plazmi postigle stanje dinamičke ravnoteže.

### Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C<sub>max</sub> i produženje t<sub>max</sub> za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4%) u usporedbi kod stanja natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

### Distribucija

Kod klinički značajnih koncentracija imatiniba vezanje na proteine plazme bilo je oko 95% na temelju *in vitro* pokusa, uglavnom na albumin i  $\alpha$ -kiselu glikoprotein, uz slabo vezanje na lipoproteine.

### Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je po *in vitro* potentnosti sličan roditeljskoj tvari. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na bjelancevine plazme je slično onom roditeljske tvari.

Imatinib i N-demetil metabolit zajedno su bili odgovorni za oko 65% cirkulirajuće radioaktivnosti (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Preostala se cirkulirajuća radioaktivnost sastojala od određenog broja manje važnih metabolita.

*In vitro* rezultati su pokazali da je CYP3A4 bio glavni humani P450 enzim koji katalizira

biotransformaciju imatiniba. Od skupine potencijalnih lijekova za istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) i flukonazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5.  $K_i$  vrijednosti u jetrenim mikrosomima čovjeka bile su 27, 7,5, odnosno 7,9  $\mu$ mol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4  $\mu$ mol/l pa je prema tome moguća inhibicija metabolizma istodobno primijenjenih lijekova, koji se odvija posredstvom CYP2D6 i/ili CYP3A4/5. Imatinib nije ometao biotransformaciju 5-fluorouracila, ali je inhibirao metabolizam paklitaksela, što je bila posljedica kompetitivne inhibicije CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu$ M). Ta  $K_i$  vrijednost je daleko viša nego što su očekivane razine imatiniba u plazmi bolesnika, pa se prema tome ne očekuje nikakva interakcija nakon istodobne primjene bilo 5-fluorouracila bilo paklitaksela i imatiniba.

### Eliminacija

Na temelju izlučivanja spoja(eva) nakon oralne,  $^{14}C$ -označene doze imatiniba, oko 81% doze izlučilo se u roku od 7 dana u stolici (68% doze) i mokraći (13% doze). Na nepromijenjeni imatinib otpadalo je 25% doze (5% mokraća, 20% stolica), dok su ostalo bili metaboliti.

### Farmakokinetika u plazmi

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca,  $t_{1/2}$  bilo je oko 18 h, što navodi na zaključak da je doziranje jedanput na dan primjereno. Povećanje srednje AUC vrijednosti uz povećanje doze bilo je linearno i proporcionalno prema dozi u rasponu od 25-1000 mg imatiniba nakon peroralne primjene. Nije bilo promjene kinetike imatiniba nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5 puta veća u stanju dinamičke ravnoteže kada je lijek doziran jednom na dan.

### Farmakokinetika u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one koja je zapažena u bolesnika s KML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Na temelju preliminarnе analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više WBC razine su dovele do smanjenja CL/f vrijednosti. No, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do jetrene insuficijencije i smanjenog metabolizma.

### Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije u KML bolesnika, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika starih >65 godina). Smatra se da ta promjena nije klinički značajna. Učinak tjelesne težine na klirens imatiniba takav je da se za bolesnika koji teži 50 kg očekuje da će srednji klirens biti 8,5 l/h, dok će se za bolesnika od 100 kg klirens povećati na 11,8 l/h. Za ove se promjene smatra da nisu dovoljne da bi opravdale prilagođavanje doze na temelju kilograma tjelesne težine. Spol nema učinka na kinetiku imatiniba.

### Farmakokinetika u djece

Kao i u odraslih bolesnika, imatinib se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u djece od 260 odnosno 340 mg/m<sup>2</sup>/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba AUC<sub>(0-24)</sub> na dan 8 i dan 1 na nivou doze od 340 mg/m<sup>2</sup>/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka nakon ponovljenog doziranja jednom na dan.

Na temelju farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim

poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se liječe imatinibom), klirens imatiniba povećava se s rastom tjelesne površine (BSA). Nakon korekcije s obzirom na učinak tjelesne površine, ostale demografske odrednice kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase, nisu imale klinički značajne učinke na izloženost imatinibu. Analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

### Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri preko bubrega. Izgleda da bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imaju veću izloženost u plazmi od bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je otprilike 1,5 do 2 puta veće, a odgovara 1,5 puta većem povećanju  $\alpha$ -kiselog glikoproteina u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib je vjerojatno sličan između bolesnika s oštećenjem bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega, budući da izlučivanje bubregom predstavlja samo manji metabolički put eliminacije za imatinib (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Iako su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji značajna razlika između ispitanika, srednja izloženost imatinibu nije se povećala u bolesnika s različitim stupnjevima poremećaja funkcije jetre, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički profil sigurnosti primjene imatiniba utvrđivan je u štakora, pasa, majmuna i kunića.

Ispitivanjima toksičnosti višestrukih doza otkrivene su blage do umjerene hematološke promjene u štakora, pasa i majmuna, uz promjene u koštanoj srži u štakora i pasa.

Jetra je bila ciljni organ u štakora i pasa. U obje su vrste zapažena blaga do umjerena povećanja razine transaminaza, te mala smanjenja razina kolesterola, triglicerida, ukupnih proteina i albumina. U jetri štakora nisu uočene histopatološke promjene. Teška jetrena toksičnost zapažena je u pasa koji su liječeni 2 tjedna, uz povišene jetrene enzime, hepatocelularnu nekrozu, nekrozu žučnih vodova te hiperplaziju žučnih vodova.

Bubrežna toksičnost je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije N-ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su u nekoliko od tih životinja. U ispitivanju kod štakora koje je trajalo 13 tjedana zapažena je hiperplazija prijelaznog epitela u bubrežnoj papili te u mokraćnom mjehuru uz doze  $\geq 6$  mg/kg, bez promjena parametara za serum ili mokraću. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod kroničnog liječenja imatinibom.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, NOAEL (razina kod koje se ne uočava štetan učinak) nije utvrđen pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg temeljeno na veličini površine tijela. Rezultat liječenja u tih životinja bilo je pogoršanje malarijskih infekcija koje se u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* pokusu na bakterijskim stanicama (Ames test), u *in vitro* pokusu na stanicama sisavaca (limfom miša) te u *in vivo* testu na mikronukleusu štakora. Pozitivni su genotoksični učinci dobiveni za imatinib u *in vitro* testu na stanicama sisavca (jajnik kineskog hrčka) na klastogenost (aberracija kromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenozu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u pokusu na limfomu miša.

U ispitivanju fertilitnosti, u mužjaka štakora koji su primali dozu tijekom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljive sperme uz dozu od 60 mg/kg, što je

približno jednako maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, temeljeno na veličini površine tijela. To nije zapaženo pri dozama  $\leq 20$  mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi od  $\geq 30$  mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. gestacijskog dana, nije bilo učinka na parenje ili na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke štakora su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjeni broj živih fetusa. To nije uočeno pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, uočen je crveni vaginalni iscjedak u skupini koja je peroralno primala 45 mg/kg/dan bilo na 14. bilo na 15. dan gestacije. Pri istoj dozi povećao se broj mrtvorodenih mladunaca, kao i onih koji su uginuli postpartalno između dana 0 i 4. U F<sub>1</sub> potomstva, pri istoj dozi, smanjile su se srednje tjelesne težine od poroda sve do konačnog žrtvovanja, a broj okota koji su postigli kriterij za prepucijsku separaciju bio je malo smanjen. Nije bilo utjecaja na F<sub>1</sub> fertilitet, dok je pri 45 mg/kg/dan zapažen povećani broj resorpcija i smanjeni broj fetusa sposobnih za život. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) i za roditeljske ženke i za F<sub>1</sub> generaciju bila je 15 mg/kg/dan (jedna četvrtina maksimalne doze za ljude od 800 mg).

Imatinib je bio teratogen u štakora kada je primjenjivan tijekom organogeneze u dozama  $\geq 100$  mg/kg, koje su približno jednake maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, temeljeno na veličini površine tijela. Teratogeni su učinci uključivali egzencefaliju ili encefalokelu, odsutnost/smanjenje čeonih i odsutnost tjemenih kostiju. Ti učinci nisu uočeni pri dozama od  $\leq 30$  mg/kg.

Nisu bili uočeni novi ciljni organi u toksikološkom ispitivanju juvenilnog razvoja u štakora (10 do 70 dana nakon okota) u odnosu na poznate ciljne organe u odraslih štakora. U toksikološkom ispitivanju u juvenilnih životinja, učinci na rast, odgodu vaginalnog otvaranja i odvajanje prepucija uočeni su pri izloženosti koja iznosi otprilike 0,3 do 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>. K tome, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>.

U 2-godišnjoj studiji kancerogenosti u štakora primjena imatiniba od 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultirala je statistički značajnim smanjenjem dužine života mužjaka uz 60 mg/kg/dan i ženki uz  $\geq 30$  mg/kg/dan. Histopatološko ispitivanje mrtvih životinja otkrilo je kardiomiopatiju (kod oba spola), kroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) i papilom prepucijske žlijezde kao glavne uzroke smrti ili razloge za žrtvovanje. Ciljni organi neoplastičkih promjena bili su bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani želudac.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa su zabilježeni pri dozama od 30 mg/kg/dan na više, što odgovara otprilike 0,5, odnosno 0,3 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 0,4 puta dnevne izloženosti u djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 15 mg/kg/dan. Bubrežni adenom/karcinom, papilom mokraćnog mjehura i uretre, adenokarcinomi tankog crijeva, adenomi paratireoidnih žlijezda, dobroćudni i zloćudni medularni tumori nadbubrežnih žlijezda i papilomi/karcinomi nežljezdanog dijela želuca zabilježeni su uz 60 mg/kg/dan, što odgovara otprilike 1,7, odnosno 1 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 1,2 puta dnevne izloženosti u djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 30 mg/kg/dan.

Iz ovih nalaza studije kancerogenosti u štakora još nije razjašnjen mehanizam, kao ni važnost za ljude.

Neneoplastičke lezije koje nisu identificirane u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javile su se kod kardiovaskularnog sustava, gušterače, endokrinih organa i zuba. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je dovelo do znakova srčane insuficijencije u nekih životinja.

Djelatna tvar imatinib predstavlja rizik za okoliš za organizme koji žive u sedimentnom tlu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična  
krospovidon  
hipromeloza  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete:

željezov oksid, crveni (E172)  
željezov oksid, žuti (E172)  
makrogol  
talk  
hipromeloza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Glivec 100 mg filmom obložene tablete

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Glivec 400 mg filmom obložene tablete

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Glivec 100 mg filmom obložene tablete

PVC/Al blisteri

Pakiranja sadrže 20, 60, 120 ili 180 filmom obloženih tableta

PVDC/Al blisteri

Pakiranja sadrže 60, 120 ili 180 filmom obloženih tableta

Glivec 400 mg filmom obložene tablete

PVDC/Al blisteri

Pakiranja sadrže 10, 30 ili 90 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### Glivec 100 mg filmom obložene tablete

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

### Glivec 400 mg filmom obložene tablete

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 7. studenog 2001.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 7. studenog 2006.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana, 1000  
Slovenija

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

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Glivec 100 mg filmom obložene tablete  
imatinib

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

20 filmom obloženih tableta  
60 filmom obloženih tableta  
120 filmom obloženih tableta  
180 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Primjenjivati isključivo prema uputama liječnika.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Glivec 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Glivec 100 mg tablete  
imatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KARTONSKA KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Glivec 400 mg filmom obložene tablete  
imatinib

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 filmom obloženih tableta  
30 filmom obloženih tableta  
90 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Primjena kroz usta. Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

Primjenjivati isključivo prema uputama liječnika.

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Glivec 400 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTERI**

**1. NAZIV LIJEKA**

Glivec 400 mg tablete  
imatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Novartis Europharm Limited

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Glivec 100 mg filmom obložene tablete**

**Glivec 400 mg filmom obložene tablete**

imatinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Glivec i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Glivec
3. Kako uzimati Glivec
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Glivec
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Glivec i za što se koristi

Glivec je lijek koji sadrži djelatnu tvar zvanu imatinib. Ovaj lijek djeluje tako da inhibira rast abnormalnih stanica kod niže navedenih bolesti. One obuhvaćaju i neke vrste raka.

#### Glivec se kod odraslih osoba i djece koristi za liječenje:

- **Kronične mijeloične leukemije (KML).** Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Te bijele krvne stanice obično pomažu tijelu u borbi protiv infekcije. Kronična mijeloična leukemija je oblik leukemije u kojem određene abnormalne bijele krvne stanice (zване mijeloidne stanice) počinju nekontrolirano rasti.
- **Akutne limfoblastične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni ALL).** Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Te bijele krvne stanice obično pomažu tijelu u borbi protiv infekcije. Akutna limfoblastična leukemija je oblik leukemije u kojem određene abnormalne bijele krvne stanice (zване limfoblasti) počinju nekontrolirano rasti. Glivec inhibira rast ovih stanica.

#### Glivec se kod odraslih osoba također koristi za liječenje:

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Glivec inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Hipereozinofilnog sindroma (HES) i/ili kronične eozinofilne leukemije (KEL).** To su bolesti krvi u kojima određene krvne stanice (zване eozinofili) počinju nekontrolirano rasti. Glivec inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).** GIST je rak želuca i crijeva. Nastaje zbog nekontroliranog rasta stanica potpornog tkiva tih organa.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Glivec inhibira rast ovih stanica.

U ostatku ove upute o lijeku koristiti ćemo kratice prilikom spominjanja ovih bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome na koji način djeluje Glivec, ili zašto je taj lijek Vama propisan, obratite se svom liječniku.

## 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Glivec

Glivec Vam može propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje raka krvi ili čvrstih tumora.

Pažljivo slijedite sve upute dobivene od liječnika, čak i onda ako se razlikuju od općih informacija sadržanih u ovoj uputi.

### Nemojte uzimati Glivec

- ako ste alergični na imatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako se to odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika bez uzimanja lijeka Glivec.**

Ako mislite da bi mogli biti alergični, ali niste sigurni, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Glivec:

- ako imate, ili ste ikada imali, problema s jetrom, bubrezima ili srcem.
- ako uzimate lijek levotiroksin, jer Vam je uklonjena štitnjača.
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer Glivec može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.
- ako dobijete modrice, krvarenje, vrućicu, umor i smetenost prilikom uzimanja lijeka Glivec, kontaktirajte liječnika. To može biti znak oštećenja krvnih žila znan kao trombotična mikroangiopatija (TMA).

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika prije uzimanja lijeka Glivec.**

Možete postati osjetljiviji na sunce tijekom uzimanja lijeka Glivec. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF). Ove mjere opreza također vrijede i za djecu.

**Tijekom liječenja lijekom Glivec odmah obavijestite svog liječnika** ako vrlo brzo dobivate na težini. Glivec može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).

Dok uzimate Glivec, liječnik će redovito pratiti da li lijek djeluje. Također ćete redovito provoditi krvne pretrage i mjeriti tjelesnu težinu.

### Djeca i adolescenti

Glivec se kod djece također koristi za liječenje KML-a. Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo kod djece s Ph-pozitivnim ALL-om te vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

Kod neke djece i adolescenata koji uzimaju Glivec rast može biti sporiji od normalnog. Liječnik će pratiti rast prilikom redovitih pregleda.

### Drugi lijekovi i Glivec

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta (poput paracetamola) i biljne pripravke (poput gospine trave). Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Glivec kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak lijeka Glivec bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka lijeka Glivec. Glivec može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako koristite lijekove koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Glivec se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja lijeka Glivec tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja.
- Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Glivec i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja, jer to može naštetiti Vašem djetetu.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja lijeka Glivec se preporučuje da se posavjetuju sa svojim liječnikom.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja ovog lijeka možete osjetiti omaglicu ili imati zamagljen vid. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve dok se ponovno ne počnete osjećati dobro.

## **3. Kako uzimati Glivec**

Vaš liječnik je propisao Glivec, jer patite od ozbiljnog stanja. Glivec Vam može pomoći u borbi protiv tog stanja.

Međutim, uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Važno je da to činite onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Nemojte prestati uzimati Glivec, osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako niste u mogućnosti uzimati ovaj lijek kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više ne treba, odmah se obratite svom liječniku.

### **Koliko lijeka Glivec uzeti**

#### **Primjena u odraslih osoba**

Liječnik će Vam reći točno koliko tableta lijeka Glivec trebate uzeti.

- **Ako se liječite zbog KML-a:**  
Ovisno o Vašem stanju, uobičajena početna doza je ili **400 mg** ili **600 mg** koja se uzima **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog GIST-a:**  
Početna doza je 400 mg koja se uzima **jednom** na dan.

Za KML ili GIST, liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg, trebate uzimati 400 mg ujutro i 400 mg navečer.

- **Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:**  
Početna doza je 600 mg koja se uzima **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:**  
Početna doza je 400 mg koja se uzima **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog HES/KEL-a:**  
Početna doza je 100 mg koja se uzima **jednom** na dan. Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik može odlučiti povećati dozu do 400 mg koja se uzima **jednom** na dan.

- **Ako se liječite zbog DFSP-a:**

Doza je 800 mg na dan koja se uzima kao 400 mg ujutro i 400 mg navečer.

Doza od 400 mg može se uzeti ili kao 1 tableta od 400 mg ili kao 4 tablete od 100 mg.

Doza od 600 mg može se uzeti ili kao 1 tableta od 400 mg i 2 tablete od 100 mg ili kao 1 tableta od 400 mg i polovica 1 tablete od 400 mg.

Tablete se mogu razdijeliti na pola lomljenjem duž ureza.

**Primjena u djece i adolescenata**

Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Glivec trebate dati djetetu. Količina lijeka Glivec koju je potrebno dati ovisiti će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece ne smije prijeći 800 mg kod KML-a i 600 mg kod Ph+ALL-a. Liječenje se kod Vašeg djeteta može provoditi dozom koja se daje jednom na dan ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene (pola ujutro i pola navečer).

**Kada i kako uzimati Glivec**

- **Glivec uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja lijeka Glivec.
- **Tablete progutajte cijele s velikom čašom vode.**

Ako niste u stanju progutati tablete, možete ih otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke:

- Uzmite oko 50 ml za svaku tabletu od 100 mg ili 200 ml za svaku tabletu od 400 mg.
- Miješajte žlicom sve dok se tablete potpuno ne otope.
- Jednom kad se tableta otopi, odmah popijte sav sadržaj čaše. Ostatke otopljenih tableta možete ostaviti u čaši.

**Koliko dugo uzimati Glivec**

Glivec nastavite uzimati svaki dan onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

**Ako uzmete više lijeka Glivec nego što ste trebali**

Ako ste zabunom uzeli previše tableta, **odmah** se obratite liječniku. Možda će Vam biti potrebna medicinska skrb. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka.

**Ako ste zaboravili uzeti Glivec**

- Ako ste zaboravili dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Zatim nastavite s uobičajenim rasporedom.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

**4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. One su obično blage do umjerene.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite liječnika ako se kod Vas javi bilo što od sljedećeg:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) **ili česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- brzo dobivanje na težini. Glivec može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).
- znakovi infekcije kao što su vrućica, teška zimica, grlobolja ili čirevi u ustima. Glivec može

- smanjiti broj bijelih krvnih stanica, pa možete lakše dobiti infekciju.
- neočekivano krvarenje ili pojava modrica (kada se niste ozlijedili).

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) **ili rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- bolovi u prsima, nepravilan srčani ritam (znakovi srčanih problema).
- kašalj, otežano disanje ili bolno disanje (znakovi plućnih problema).
- osjećaj da Vam se vrti u glavi, omaglica ili nesvjestica (znakovi sniženog krvnog tlaka).
- mučnina uz gubitak apetita, tamno obojenje mokraće, žutilo kože ili očiju (znakovi problema s jetrom).
- osip, crvenilo kože s mjehurićima na usnama, očima, koži ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica, izdignuti crveni ili ljubičasti plikovi na koži, svrbež, osjećaj žarenja, pojava gnojnih mjehurića (znakovi kožnih problema).
- teška bol u truhu, krv u sadržaju povraćanja, stolici ili mokraći, crne stolice (znakovi probavnih problema).
- jako smanjeno mokrenje, žeđ (znakovi bubrežnih problema).
- mučnina s proljevom i povraćanjem, bol u truhu ili vrućica (znakovi crijevnih problema).
- teška glavobolja, slabost ili paraliza udova ili lica, otežan govor, iznenadni gubitak svijesti (znakovi problema živčanog sustava kao što su krvarenje ili oticanje u lubanji/mozgu).
- blijeda koža, umor i gubitak daha te tamno obojena mokraća (znakovi snižene razine crvenih krvnih stanica).
- bol u očima ili slabljenje vida, krvarenje u očima.
- bol u kostima ili zglobovima (znakovi osteonekroze).
- mjehuri na koži ili sluznicama (znakovi pemfigusa).
- utrnuli ili hladni prsti na nogama i rukama (znakovi Raynaudovog sindroma).
- iznenadno oticanje i crvenilo kože (znakovi kožne infekcije zvane celulitis).
- oslabljen sluh.
- mišićna slabost i grčevi mišića s abnormalnim srčanim ritmom (znakovi promjena količine kalija u krvi).
- modrice.
- bol u truhu s mučninom.
- grčevi mišića s vrućicom, crveno-smeđe obojena mokraća, bol ili slabost mišića (znakovi mišićnih problema).
- bol u zdjelici ponekad s mučninom i povraćanjem te neočekivanim krvarenjem iz rodnice, omaglica ili nesvjestica zbog sniženog krvnog tlaka (znakovi problema s jajnicima ili maternicom).
- mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, zamućenje mokraće, umor i/ili osjećaj nelagode u zglobovima udruženi s poremećenim nalazima laboratorijskih pretraga (npr. visoke razine kalija, mokraćne kiseline i kalcija te niske razine fosfora u krvi).
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kombinacija teškog proširenog osipa, mučnine, vrućice, visoke razine određenih bijelih krvnih stanica ili žutila kože ili očiju (znakovi žutice) s nedostatkom zraka, bolovima/nelagodom u prsima, jako smanjenim mokrenjem i žeđi itd. (znakovi alergijske reakcije povezane s liječenjem).
- kronično zatajenje bubrega.
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

Ako se kod Vas javi bilo što od gore navedenog, **odmah obavijestite svog liječnika.**

**Druge nuspojave mogu uključivati:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja ili umor.

- mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje.
- osip.
- grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja lijekom Glivec ili nakon prekida uzimanja lijeka Glivec.
- oticanje kao što je oticanje gležnjeva ili otečene oči.
- povećanje tjelesne težine.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- anoreksija, smanjenje tjelesne težine ili poremećaj u osjetu okusa.
- omaglica ili slabost.
- otežano spavanje (nesanica).
- iscjedak iz oka sa svrbežom, crvenilom ili oteklinom (konjunktivitis), suzne oči ili zamućen vid.
- krvarenje iz nosa.
- bol ili oticanje u trbuhu, vjetrovi, žgaravica ili zatvor.
- svrbež.
- neuobičajen gubitak ili prorijeđenost kose.
- utrnulost šaka ili stopala.
- čirevi u ustima.
- bolovi u zglobovima s oticanjem.
- suha usta, suhoća kože ili suho oko.
- smanjena ili povećana osjetljivost kože.
- navale vrućine, zimica ili noćno znojenje.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- bolne crvene kvržice na koži, bolna koža, crvenilo kože (upala potkožnog masnog tkiva).
- kašalj, curenje nosa, osjećaj težine ili boli kod pritiska na područje iznad očiju ili sa strana nosa, začepljen nos, kihanje, grlobolja, sa ili bez glavobolje (znakovi infekcije gornjih dišnih putova).
- teška glavobolja poput lupajuće boli ili pulsirajućeg osjećaja, obično s jedne strane glave i često praćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo ili zvuk (znakovi migrene).
- simptomi nalik gripi (gripa).
- bol ili osjećaj pečenja pri mokrenju, povišena tjelesna temperatura, bol u predjelu prepona ili zdjelice, crvena, smeđa ili zamućena mokraćna (znakovi infekcije mokraćnih putova).
- bol i oticanje Vaših zglobova (znakovi artralgijske).
- stalni osjećaj tuge i gubitak interesa, koji Vam onemogućavaju normalne aktivnosti (znakovi depresije).
- osjećaj strahovanja i zabrinutosti zajedno s tjelesnim simptomima poput lupanja srca, znojenja, drhtavice, suhih usta (znakovi tjeskobe).
- pospanost/omamljenost/prekomjerno spavanje.
- drhtanje ili drhtavi pokreti (nevoljno drhtanje).
- oštećenje pamćenja.
- snažan poriv za pomicanjem nogu (sindrom nemirnih nogu).
- zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (tinitus).
- povišeni krvni tlak (hipertenzija).
- podrigivanje.
- upala usnica.
- poteškoće s gutanjem.
- pojačano znojenje.
- promjena boje kože.
- lomljivi nokti.
- crvene kvržice ili bijeli prištići oko korijena dlake, uz moguću bol, svrbež ili osjećaj pečenja (znakovi upale folikula dlake, koja se također naziva folikulitis).
- kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem (eksfolijativni dermatitis).

- povećanje grudi (može se pojaviti u muškaraca ili žena).
- tupa bol i/ili osjećaj težine u testisima ili donjem dijelu trbuha, bol tijekom mokrenja, spolnog odnosa ili ejakulacije, krv u mokraći (znakovi oteknuća testisa).
- nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije (erektilna disfunkcija).
- obilne ili neredovite menstruacije.
- poteškoće u postizanju/održavanju seksualnog uzbuđenja.
- smanjen libido.
- bol u bradavicama.
- opće loše osjećanje (malaksalost).
- virusna infekcija poput herpesa.
- bol u donjem dijelu leđa kao posljedica poremećaja rada bubrega.
- povećana učestalost mokrenja.
- povećanje apetita.
- bol ili osjećaj pečenja u gornjem dijelu trbuha i/ili prsnom košu (žgaravica), mučnina, povraćanje, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, osjećaj punoće i nadutosti, crna stolica (znakovi čira na želucu).
- ukočenost zglobova i mišića.
- odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

**Rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- smetenost.
- epizoda grča(eva) i smanjene svijesti (konvulzije).
- promjena boje noktiju.

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- crvenilo i/ili oticanje dlanova ruku i tabana stopala koje može biti praćeno trncima i bolnim žarenjem.
- lezije (oštećenja) kože koje su bolne i/ili s mjehurićima.
- usporen rast kod djece i adolescenata.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Glivec**

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza „Rok valjanosti“ ili na blisteru iza oznake „EXP“.
- Temperatura čuvanja
  - Glivec 100 mg filmom obložene tablete: Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.
  - Glivec 400 mg filmom obložene tablete: Čuvati na temperaturi ispod 25°C.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
- Ne koristiti pakiranje koje je oštećeno ili na kojem su vidljivi znakovi otvaranja.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što Glivec sadrži

- Djelatna tvar je imatinibmesilat.
  - Svaka tableta od 100 mg lijeka Glivec sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
  - Svaka tableta od 400 mg lijeka Glivec sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza, krosповidon, hipromeloza, magnezijev stearat i bezvodni koloidni silicijev dioksid.
- Ovojnica tablete sadrži crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172), makrogol, talk i hipromelozu.

### Kako Glivec izgleda i sadržaj pakiranja

Glivec 100 mg filmom obložene tablete su jako tamnožute do smečkastonarančaste okrugle tablete.

Imaju oznaku „NVR“ na jednoj strani te oznaku „SA“ i urez na drugoj strani.

Glivec 400 mg filmom obložene tablete su jako tamnožute do smečkastonarančaste ovalne tablete.

Imaju oznaku „400“ na jednoj strani i urez na drugoj strani s oznakom „SL“ sa svake strane ureza.

Glivec 100 mg filmom obložene tablete nalaze se u pakiranjima koja sadrže 20, 60, 120 ili 180 tableta.

Glivec 400 mg filmom obložene tablete nalaze se u pakiranjima koja sadrže 10, 30 ili 90 tableta.

Sva pakiranja ne moraju biti dostupna u Vašoj zemlji.

### Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irska

### Proizvođač

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57

Ljubljana, 1000

Slovenija

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDA VA

Trimlini 2D

Lendava, 9220

Slovenija

Novartis Farmacéutica, S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španjolska

Novartis Pharma GmbH

Sophie-Germain-Strasse 10

90443 Nürnberg

Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

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

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>