

UA/19364/02/02
UA/19364/02/02
Big 05.05.2022 114

Переклад Інструкції для медичного застосування лікарського засобу: інформація для пацієнта, що маркетується та планується до ввозу на територію України

Іматиніб Аккорд
100 мг / 400 мг
Аккорд
10 1089 8 6011265

Аккорд

Листок-вкладиш, який додається до упаковки:
інформація для користувача

Іматиніб Аккорд, 100 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Іматиніб Аккорд, 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою
Іматиніб

Уважно прочитайте цю інструкцію в повному обсязі, перш ніж почати приймати препарат, оскільки вона містить важливу для Вас інформацію.

- Зберігайте цю інструкцію. Можливо, Вам доведеться прочитати її ще раз.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання, зверніться до Вашого лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей препарат було призначено лише Вам. Не передавайте його іншим особам. Це може зашкодити їм, навіть якщо симптоми їхньої хвороби є такими ж, як і у Вас.
- Якщо у Вас виникнуть будь-які побічні ефекти, зверніться до Вашого лікаря, фармацевта або медсестри. До них належать також будь-які можливі побічні ефекти, не перелічені в цій інструкції. Див. пункт 4.

Яка інформація міститься в цій інструкції:

1. Що таке Іматиніб Аккорд і для чого він застосовується
2. Що Вам потрібно знати, перш ніж почати приймати Іматиніб Аккорд
3. Як приймати препарат Іматиніб Аккорд
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Іматиніб Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Іматиніб Аккорд і для чого він застосовується

Іматиніб Аккорд – лікарський засіб, що містить діючу речовину за назвою іматиніб. Дія цього препарату полягає в пригніченні зростання аномальних клітин при перелічених нижче захворюваннях. Серед них є деякі види новоутворень.

Препарат Іматиніб Аккорд показаний для лікування дорослих пацієнтів, дітей і підлітків із:

- **Хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ – англ. Chronic Myeloid Leukaemia).** Лейкемія – це новоутворення, похідне від лейкоцитів. Зазвичай лейкоцити допомагають організму боротися з інфекцією. Хронічна мієлоїдна лейкемія – це форма лейкемії, при якій певні аномальні лейкоцити (так звані мієлоїдні клітини) починають безконтрольно рости.
- **Гострою лімфобластною лейкемією з наявністю філадельфійської хромосоми (англ. Ph-positive ALL).** Лейкемія – це новоутворення, похідне від лейкоцитів. Зазвичай лейкоцити допомагають організму боротися з інфекцією. Гостра лімфобластна лейкемія – це форма лейкемії, при якій певні аномальні лейкоцити (так звані лімфобласти) починають безконтрольно рости. Іматиніб Аккорд пригнічує ріст цих клітин.

Handwritten signature

Препарат Іматиніб Аккорд показаний для лікування дорослих пацієнтів із:

- мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (МДЗ/МПЗ – англ. *myelodysplastic/myeloproliferate*). Це група захворювань крові, при яких певні лейкоцити починають неконтрольовано рости. Іматиніб Аккорд призупиняє ріст цих клітин у певних підтипах цих захворювань.

~~- гіпереозинофільним синдромом (ГЕС – англ. *Hypereosinophilic Syndrome*) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ – англ. *Chronic Eosinophilic Leukemia*). Це захворювання крові, при яких певні клітини крові (так звані еозинофіли) починають неконтрольовано рости. Іматиніб Аккорд сповільнює ріст цих клітин у певних підтипах цих захворювань.~~

- стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту (GIST – англ. *Gastrointestinal Stromal Tumours*). GIST – це новоутворення шлунку та кишечника. Виникає внаслідок неконтрольованого росту клітин сполучної тканини цих органів.

- неоперабельною вибухаючою дерматофібросаркомою (DFSP – англ. *dermatofibrosarcoma protuberans*). DFSP – це новоутворення шкіри і підшкірних тканин, у якому певні клітини починають неконтрольовано рости. Іматиніб Аккорд пригнічує ріст цих клітин.

В іншій частині листка-вкладиша будуть використовуватися скорочення для перелічених вище захворювань.

Якщо у вас виникнуть будь-які запитання щодо принципу дії препарату Іматиніб Аккорд або підстав для його призначення, зверніться до свого лікаря.

2. Що Вам потрібно знати, перш ніж приймати Іматиніб Аккорд

Препарат Іматиніб Аккорд призначають пацієнтам тільки ті лікарі, які мають досвід у застосуванні препаратів у терапії новоутворень крові або солідних пухлин.

Слід ретельно дотримуватись інструкцій лікаря, навіть якщо вони відрізняються від загальної інформації, що міститься в цьому листку-вкладиші.

Не приймайте Іматиніб Аккорд:

- якщо у Вас алергія на іматиніб або будь-які інші компоненти цього препарату (перелічені в розділі 6).

Якщо ця інформація стосується Вас, повідомте про це свого лікаря, перш ніж приймати препарат Іматиніб Аккорд.

У разі виникнення підозри, що у Вас алергія, але до кінця Ви не впевнені, слід звернутися за порадою до лікаря.

Застереження та запобіжні заходи

До початку застосування препарату Іматиніб Аккорд необхідно обговорити з лікарем:

- якщо у вас є або коли-небудь були проблеми з печінкою, нирками чи серцем;

- якщо після видалення щитовидної залози ви приймаєте препарат левотироксин;

- якщо у вас коли-небудь було або зараз виявлено інфікування вірусом гепатиту В; річ у тім, що препарат Іматиніб Аккорд може викликати реактивацію вірусу гепатиту В, що в деяких випадках може призвести до летального наслідку; до початку лікування лікар ретельно перевіряє всіх пацієнтів на наявність симптомів цієї інфекції.

- якщо під час прийому препарату Іматиніб Аккорд у вас виникли синці, кровотеча, лихоманка, втома і дезорієнтація, слід звернутися до лікаря. Це може бути ознакою пошкодження кровоносних судин, що зветься тромботичною мікроангіопатією (ТМА).

Коли будь-що з переліченого вище стосується вас, слід негайно звернутися до лікаря, перш ніж починати лікування.

Під час застосування препарату Іматиніб Аккорд ви можете стати більш чутливими до сонця. Важливо уникати впливу прямих сонячних променів на відкриті ділянки тіла та використовувати сонцезахисний крем з високим коефіцієнтом захисту від сонця (SPF). Ці запобіжні заходи також слід застосовувати до дітей.

Слід негайно повідомити свого лікаря, якщо під час лікування препаратом Іматиніб Аккорд ви почали несподівано швидко набирати вагу. Препарат Іматиніб Аккорд може викликати затримку води в організмі (значне затримання рідини).

Висновок 77 РД

Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевіряти стан вашого здоров'я, аби переконатися, що лікування препаратом Іматиніб Аккорд є ефективним. Під час застосування цього препарату регулярно проводяться аналізи крові і контроль маси тіла.

Діти й підлітки

~~Препарат Іматиніб Аккорд також застосовується для лікування дітей та підлітків з ХМЛ. Досвід лікування дітей і підлітків з ХМЛ віком до 2 років відсутній. Досвід лікування дітей і підлітків з Rh-позитивною ГЛЛ – обмежений, а досвід застосування лікарського засобу у дітей та підлітків з МДЗ/МПЗ, DFSP, GIST та ГЕС/ХЕЛ – дуже обмежений.~~
Деякі діти і підлітки, які приймають препарат Іматиніб Аккорд, можуть рости повільніше, ніж звичайно. Лікар контролюватиме ріст під час регулярних візитів.

Інші лікарські засоби та Іматиніб Аккорд

Повідомте свого лікаря або фармацевта, якщо Ви приймаєте, нещодавно приймали або могли б приймати будь-які інші лікарські засоби, а також препарати, що відпускаються без рецепта (приміром, парацетамол) і рослинні препарати (наприклад, звіробій). Деякі лікарські засоби можуть впливати на дію препарату Іматиніб Аккорд, якщо приймати їх одночасно. Вони можуть збільшувати або знижувати ефект препарату Іматиніб Аккорд, що призводить або до посилення побічних ефектів, або до послаблення ефективності препарату Іматиніб Аккорд. Такий самий ефект може чинити препарат Іматиніб Аккорд на деякі інші лікарські засоби.
Слід повідомити лікаря, якщо ви приймаєте препарати для запобігання утворенню тромбів.

Вагітність, період годування груддю і фертильність

- Якщо Ви вагітні або годуєте груддю, припускаєте, що можете бути вагітні або плануєте народжувати дитину, проконсультуйтеся зі своїм лікарем до початку застосування препарату.
- Не слід застосовувати препарат Іматиніб Аккорд під час вагітності, окрім випадків крайньої необхідності, оскільки це може зашкодити дитині. Лікар повідомить про ймовірні ризики, які можуть виникнути в період прийому препарату Іматиніб Аккорд під час вагітності.
- Жінки, які застосовують препарат Іматиніб Аккорд, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час і протягом 15 днів після завершення лікування.
- Не варто годувати груддю під час лікування препаратом Іматиніб Аккорд і протягом 15 днів після завершення лікування, оскільки це може зашкодити дитині.
- Пацієнтам, які турбуються про свою фертильність під час прийому препарату Іматиніб Аккорд, слід проконсультуватися з лікарем.

Керування автотранспортом та робота з механізмами

Під час прийому препарату Іматиніб Аккорд може виникнути запаморочення, сонливість або порушення зору. У такому разі не варто керувати автотранспортними засобами і використовувати будь-яке обладнання або механізми, доки ви знову не будете добре себе почувати.

3. Як приймати препарат Іматиніб Аккорд

Лікар призначає препарат Іматиніб Аккорд з огляду на важкий стан пацієнта. Препарат Іматиніб Аккорд здатен поліпшити цей стан.
Завжди приймайте цей препарат згідно із рекомендаціями лікаря або фармацевта. Важливо застосовувати ліки так довго, як це призначено лікарем або фармацевтом. Проконсультуйтеся зі своїм лікарем або фармацевтом у випадку виникнення сумнівів.

Не варто переривати прийом препарату Іматиніб Аккорд, якщо цього не призначить ваш лікар. Якщо ви не можете приймати препарат, що прописав лікар, або вважаєте, що він вам не потрібен, слід негайно звернутися до лікаря.

Яка рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд

Застосування у дорослих

Лікар визначить конкретну кількість таблеток препарату Іматиніб Аккорд, яку потрібно приймати.

B. i. A.

Якщо ви лікуєтеся від ХМЛ:

Залежно від вашого стану, звичайна початкова доза зазвичай становить 400 мг або 600 мг:

- 400 мг у вигляді 4 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг **один раз** на день;

- 600 мг у вигляді 6 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг і 2 таблетки по 100 мг **один раз** на день.

Якщо ви лікуєтеся від GIST:

Початкова доза становить 400 мг, яку приймають один раз на день.

У разі лікування ХМЛ і GIST лікар може призначити вищу або нижчу дозу, залежно від вашої реакції на лікування. Якщо ваша добова доза становить 800 мг (8 таблеток по 100 мг або 2 таблетки по 400 мг). Слід приймати 4 таблетки по 100 мг або 1 таблетку по 400 мг вранці і 4 таблетки по 100 мг або 1 таблетку по 400 мг ввечері.

Якщо ви лікуєтеся від Rh-позитивної ГЛЛ:

Початкова доза становить 600 мг у вигляді 6 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг і 2 таблеток по 100 мг **один раз** на день.

Якщо ви лікуєтеся від МДЗ/МПЗ:

Початкова доза становить 400 мг у вигляді 4 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг **один раз** на день.

Якщо ви лікуєтеся від ГЕС/ХЕЛ:

Початкова доза становить 100 мг у вигляді 1 таблетки по 100 мг **один раз** на день. Лікар може вирішити збільшити дозу до 400 мг у вигляді 4 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг **один раз** на день, залежно від того, як Ви реагуєте на лікування.

Якщо ви лікуєтеся від DFSP:

Добова доза становить 800 мг у вигляді 4 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг вранці і 4 таблеток по 100 мг або 1 таблетки по 400 мг ввечері.

Застосування у дітей та підлітків

Лікар визначить, скільки таблеток препарату Іматиніб Аккорд слід приймати дитині. Доза препарату буде залежати від стану, маси тіла і зросту дитини. Загальна добова доза для дітей та підлітків не може перевищувати 800 мг для лікування ХМЛ і 600 мг для лікування Rh-позитивної ГЛЛ. Дозу можна приймати дитині один раз на день або розділити її на два прийоми (половина дози вранці та половина дози ввечері).

Коли та як приймати препарат Іматиніб Аккорд

- Препарат Іматиніб Аккорд слід приймати **під час їжі**, щоб захистити свій шлунок у період застосування препарату Іматиніб Аккорд.

- Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи великою склянкою води.

Якщо ви не можете проковтнути таблетки, їх можна розчинити у склянці негазованої води або яблучного соку:

- Використовуйте приблизно 50 мл на кожную таблетку 100 мг або 200 мл на кожную таблетку 400 мг.
- Перемішуйте ложкою до повного розчинення таблеток.

- Після того, як таблетка розчиниться, слід негайно випити весь вміст склянки. На склянці можуть залишитися сліди розчинених таблеток.

Як довго приймати препарат Іматиніб Аккорд

Слід приймати препарат Іматиніб Аккорд щодня так довго, як призначив лікар.

Якщо Ви прийняли більшу дозу Іматиніб Аккорд, ніж повинні

Якщо Ви випадково прийняли забагато таблеток, слід **негайно повідомити** про це лікаря, оскільки вам може знадобитися медична допомога. Необхідно взяти із собою упаковку препарату.

Якщо Ви забудете прийняти Іматиніб Аккорд

- Якщо Ви забули прийняти препарат, прийміть дозу, тільки-но згадаєте. Однак, якщо прийшов час прийняти наступну дозу, пропустіть пропущену дозу.
- Далі продовжуйте звичайну схему дозування.
- Не приймайте подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу.

Якщо у Вас виникнуть будь-які додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі препарати, цей препарат може викликати побічні ефекти, але виникають вони не у всіх. Зазвичай їх прояв має легкий або помірний характер.

Деякі побічні ефекти можуть бути тяжкими. негайно повідомте лікаря, якщо у вас виникнуть будь-які з наведених нижче побічних ефектів:

Дуже часто (можуть траплятися більш як в 1 з 10 осіб) або часто (можуть траплятися менш як в 1 з 10 осіб):

- Швидке збільшення маси тіла. Препарат Іматиніб Аккорд може викликати затримку рідини в організмі (сильне затримання рідини).
- Ознаки інфекції, такі як лихоманка, сильний озноб, біль у горлі і виразки в ротовій порожнині. Препарат Іматиніб Аккорд може знизити кількість лейкоцитів у крові, що може зробити вас більш вразливим до інфекцій.
- Несподівана кровотеча або виявлення синців (якщо ви не поранилися).

Нечасто (можуть траплятися менш як в 1 зі 100 осіб) або рідко (можуть траплятися менш як в 1 зі 1000 осіб):

- Біль у грудній клітці, нерегулярне серцебиття (ознаки проблем із серцем).
- Кашель, утруднене дихання або біль під час дихання (ознаки проблем з легенями).
- Відчуття запаморочення або непритомності (ознаки низького кров'яного тиску).
- Нудота з втратою апетиту, темне забарвлення сечі, пожовтіння шкіри або очей (ознаки проблем з печінкою).
- Висип, почервоніння шкіри з пухирями на губах, навколо очей, на шкірі або ротовій порожнині, лущення шкіри, лихоманка, виступаючі червоні або пурпурні плями на шкірі, свербіж, відчуття печіння, гнійничкові висипання (ознаки проблем зі шкірою).
- Сильний біль у животі, наявність крові в блювоті, колових масах або сечі, калові маси чорного кольору (ознаки шлунково-кишкових розладів).
- Значно знижена кількість виділеної сечі, відчуття спраги (ознаки проблем з нирками).
- Нудота з діареєю і блюванням, болем у животі або лихоманкою (ознаки проблем з кишечником).
- Сильний головний біль, слабкість або параліч кінцівок чи обличчя, утруднене мовлення, раптова втрата свідомості (ознаки проблем з нервовою системою, такі як кровотеча або набряк мозку).
- Бліда шкіра, відчуття втоми, задишки і темне забарвлення сечі (ознаки низького рівня еритроцитів).
- Біль в очах або погіршення зору, кровотеча в очах.
- Біль у стегнах або труднощі при ходьбі.
- Оніміння або відчуття холоду в пальцях рук і ніг (ознаки синдрому Рейно).
- Раптовий набряк і почервоніння шкіри (ознаки шкірної інфекції, що називається целюлітом).
- Проблеми зі слухом.
- М'язова слабкість і спазми з порушенням серцевого ритму (ознаки зміни кількості калію в крові).
- Посиніння.
- Біль у шлунку з нудотою.
- М'язові спазми з лихоманкою, червоно-коричневе забарвлення сечі, біль і слабкість у м'язах (ознаки проблем із м'язами).
- Біль в ділянці тазу, іноді з нудотою і блюванням, з раптовою вагінальною кровотечею, запамороченням або непритомністю через низький кров'яний тиск (ознаки проблем з яєчниками або маткою).
- Нудота, задишка, нерегулярне серцебиття, помутніння сеча, втома та/ або дискомфорт у суглобах,

що супроводжується лабораторними відхиленнями (наприклад, високим рівнем калію, сечової кислоти і кальцію та низьким рівнем фосфору в крові).

- Тромби в дрібних кровоносних судинах (тромботична мікроангіопатія).

Частота невідома (не може бути визначено на підставі доступних даних):

- ~~Посидання широко поширеного тяжкого висипу, нудоти, лихоманки, високого рівня лейкоцитів, пожовтіння шкіри або очей (ознаки жовтяниці) із задишкою, болем/ відчуттям дискомфорту в грудній клітці, різке зниження кількості виділеної сечі і відчуттям спраги тощо (симптоми алергічної реакції, пов'язаної з лікуванням).~~
- Хронічна ниркова недостатність.
- Рецидив (реактивація) інфекції вірусом гепатиту В (інфекція печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання в минулому.

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Інші побічні ефекти можуть виникати:

Дуже часто (можуть траплятися більш як в 1 з 10 осіб):

- Головний біль або втома.
- Нудота, блювання, діарея, нетравлення шлунку.
- Висип.
- М'язові або суглобові спазми, біль у м'язах або кістках під час прийому або після припинення прийому препарату Іматиніб Аккорд.
- Набряки, наприклад, опухлі щиколотки або місце навколо очей.
- Збільшення маси тіла.

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Часто (можуть траплятися менш як в 1 з 10 осіб):

- Анорексія, втрата ваги або порушення смаку.
- Запаморочення або слабкість.
- Проблеми зі сном (безсоння).
- Виділення з очей зі сверблячкою, почервонінням і набряком (кон'юнктивіт), сльозотеча або нечіткість зору.
- Кровотеча з носа.
- Біль або здуття живота, метеоризм, печія або закреп.
- Свербіж.
- Надмірне випадіння або порідіння волосся.
- Оніміння в долонях або стопах.
- Виразки в ротовій порожнині.
- Біль у суглобах з набряком.
- Сухість у ротовій порожнині, сухість шкіри або сухість очей.
- Зниження або підвищення чутливості шкіри.
- Припливи, озноб або нічна пітливість.

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Частота невідома (не може бути визначено на підставі доступних даних):

- Почервоніння або набряк долонь і стоп ніг, які можуть супроводжуватися поколюванням і пекучим болем.
- Ураження шкіри з болем та/ або утворенням пухирів.
- Уповільнення росту у дітей та підлітків.
- Рецидив (реактивація) інфекції гепатиту В (інфекція печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання у минулому.

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**

Світлана І. І. А

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у Вас з'являться будь-які побічні ефекти, у тому числі відмінні від зазначених у цьому листку-вкладиші, повідомте про це лікаря, фармацевта або медсестру. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо до Департаменту моніторингу небажаних явищ лікарських продуктів Відділу реєстрації лікарських засобів, медичних виробів і біоцидних препаратів

Ал. Єрозолімське, 181С

02-222 м. Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301

Факс: + 48 22 49 21 309

Веб-сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Повідомляючи про побічні ефекти, можна буде зібрати більше інформації щодо безпеки застосування препарату.

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

- Зберігайте цей препарат у недоступному для дітей місці.
- Не застосовуйте цей препарат після закінчення терміну придатності, який вказаний на упаковці і на блістері після скорочення "EXP". Термін придатності визначається останнім днем цього місяця.
- ПВХ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги
Зберігайте при температурі не вище 30 °С.
- Блістери з алюмінієвої фольги
Цей препарат не вимагає особливих умов зберігання.
- Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.
- Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтеся із фармацевтом щодо того, як правильно утилізувати лікарські засоби, які Вам більше не потрібні. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Який склад препарату Іматиніб Аккорд:

- Діючою речовиною препарату є іматинібу мезилату.

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, препарату Іматиніб Аккорд, 100 мг, містить 100 мг іматинібу (у вигляді мезилату).

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, препарату Іматиніб Аккорд, 400 мг, містить 400 мг іматинібу (у вигляді мезилату).

Інші компоненти: целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, гіпромелоза 6 cps (E464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить гіпромелози 6 cps (E464), тальку (E553b), пропіленгліколю, заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки

Іматиніб Аккорд, 100 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – це коричнево-помаранчеві, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням «IM» та «T1» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

Іматиніб Аккорд, 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою – це коричнево-помаранчеві, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням «IM» та «T2» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

Іматиніб Аккорд, 100 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Самонко І. Р.

Додатково Іматиніб Аккорд, 100 мг, таблетки упаковані в перфоровані порційні ПВХ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, в упаковках по 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 або 180x1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Іматиніб Аккорд, 400 мг, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, доступні в упаковках по 10, 30 або 90 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, 400 мг, таблетки упаковані в перфоровані порційні ПВХ/ПВДХ-блістери з алюмінієвої фольги, в упаковках по 30x1, 60x1 або 90x1 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.

Власник реєстраційного посвідчення на лікарський засіб:

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

[Accord Healthcare S.L.U.]

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з.о.о.

[Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.]

Вулиця Лютомерська, 50, 95-200 Паб'яниці, Польща

[ul. Lutomiarska 50, 95-200 Pabianice, Polska]

Дата останнього перегляду цієї інструкції: 09/2021 року.

Детальна інформація про ці ліки доступна на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів
<http://www.ema.europa.eu>.

(6011265) Дата: 17.09.2021, 23.09.2021, 27.09.2021, 06.10.2021, 08.10.2021

Самонжовіт Р.

UA/19364/01/01
UA/19364/01/02 122
вс 05.05.2022

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 100 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг.

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг іматинібу (у вигляді мезилату).
Кожна таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 400 мг іматинібу (у вигляді мезилату).
Повний перелік допоміжних речовин див. у Розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетка, вкрита плівковою оболонкою.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Іматиніб Аккорд 100 мг.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі, круглої форми коричнево-помаранчевого кольору з тисненням «ІМ» та «Т1» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, Іматиніб Аккорд 400 мг.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, двоопуклі, круглої форми коричнево-помаранчевого кольору з тисненням «ІМ» та «Т2» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

Розділова риска НЕ призначена для того, щоб розламувати таблетку навпіл.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Іматиніб Аккорд призначений для лікування

- дорослих та дітей з уперше діагностованим позитивним (Ph+) хронічним мієлоїдним лейкозом (ХМЛ) з наявністю філадельфійської хромосоми (BCR-ABL), для яких трансплантація кісткового мозку в якості першочергового лікування не розглядається,
 - дорослих та дітей з Ph + ХМЛ у хронічній фазі після невдалого лікування альфа-інтерфероном, або у фазі акселерації чи бластного кризу,
 - дорослих та дітей з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією з наявністю філадельфійської хромосоми (Ph + ГЛЛ) у поєднанні з хіміотерапією,
 - дорослих з рецидивуючою або резистентною Ph + ГЛЛ в якості монотерапії,
 - дорослих з мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (МДЗ/МПЗ), пов'язаними з перебудовою генів рецептора тромбоцитарного фактора росту (РТФР),
 - дорослих з прогресуючим гіперезинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічним еозинофільним лейкозом (ХЕЛ) з перебудовою FIP1L1-PDGFR α ,
 - дорослих з неоперабельною вибухаючою дерматофібросаркомою (ВДФС) та дорослих з рецидивуючими та/або метастатичними ВДФС, що не підлягають оперативному лікуванню.
- Вплив препарату Іматиніб Аккорд на результат трансплантації кісткового мозку не визначений.
- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними позитивними результатами Kit (CD 117) злоякісні шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST).
 - допоміжне лікування дорослих пацієнтів, які мають значний ризик рецидиву після резекції Kit (CD117)-позитивний GIST. Пацієнти з низьким або дуже низьким ризиком рецидиву не повинні отримувати допоміжного лікування.
 - лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною дерматофібросаркомою (DFSP) і дорослі пацієнти з рецидивуючим та/або метастатичним DFSP, які не підлягають хірургічному втручанню.

Показники ефективності іматинібу у дорослих та дітей засновані на загальній частоті гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживання без прогресування при ХМЛ, на частоті гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph + ГЛЛ, МДЗ/МПЗ, на частоті гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ та об'єктивних показниках відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельним та/або метастатичним GIST і DFSP і далі без рецидивне виживання при допоміжному лікуванню GIST.

Досвід застосування іматинібу у пацієнтів з МДЗ/МПЗ, пов'язаними з перебудовою генів РТФР, є дуже обмеженим (див. Розділ 5.1).

Сенченко Т.І. ОА

За винятком вперше діагностованого ХМЛ, немає контрольованих клінічних досліджень, що демонстрували б клінічну користь або підвищену виживаність при цих захворюваннях.

4.2 Дозування та спосіб застосування

Терапію має розпочинати лікар, який має досвід лікування пацієнтів із гематологічними злоякісними новоутвореннями та злоякісними саркомами, відповідно.

Дозування при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) у дорослих

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 400 мг/на добу для дорослих з хронічною фазою ХМЛ. Фаза ХМЛ вважається хронічною у разі дотримання усіх наступних критеріїв: бласти у крові та кістковому мозку < 15%, базофіли периферичної крові < 20%, тромбоцити > 100 x 10⁹/л.

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 600 мг/на добу для дорослих у фазі акселерації. Фаза акселерації визначається наявністю будь-чого з наступного: бласти ≥ 15%, але < 30% у крові або кістковому мозку, бласти плюс промієлоцити ≥ 30% у крові або кістковому мозку (за умови, що бласти < 30%), базофіли периферичної крові ≥ 20%, тромбоцити < 100 x 10⁹/л, що не пов'язано з терапією.

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 600 мг/на добу для дорослих при бластному кризі. Бластний криз визначається наявністю бластів ≥ 30% у крові або кістковому мозку або наявністю екстрамедулярної хвороби, що не є гепатоспленомегалією.

Тривалість лікування: під час клінічних випробувань лікування препаратом Іматиніб Аккорд продовжували до моменту прогресування захворювання. Ефект від припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не досліджувався.

Збільшення дози пацієнтам у хронічній фазі захворювання з 400 мг до 600 мг або 800 мг, або з 600 мг до максимум 800 мг (вводиться по 400 мг двічі на добу) пацієнтам у фазі акселерації чи бластного кризу можна розглянути за умови відсутності важкої побічної реакції на лікарський засіб та важкої нейтропенії або тромбоцитопенії, не пов'язаних з лейкемією, за таких обставин: прогресування захворювання (у будь-який час); неможливість досягнення задовільної гематологічної відповіді принаймні через 3 місяці лікування; неможливість досягнення цитогенетичної відповіді через 12 місяців лікування; або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді.

Після збільшення дози слід уважно спостерігати за пацієнтами з огляду на можливість збільшення частоти побічних реакцій при введенні більших доз препарату.

Дозування при хронічному мієлоїдному лейкозі (ХМЛ) у дітей та підлітків

Доза для дітей та підлітків визначається, виходячи з площі поверхні тіла (мг/м²).

Дозу 340 мг/м² на добу рекомендують дітям та підліткам з ХМЛ у хронічній фазі та з прогресуючим ХМЛ (не перевищуючи загальну дозу 800 мг). Добову дозу препарату можна приймати або один раз на добу, або ж добову дозу можна розділити на два прийоми – один вранці та один ввечері. Рекомендація щодо дози в даний час базується на невеликій кількості пацієнтів цієї групи (див. Розділи 5.1 та 5.2). Досвід лікування дітей віком до 2 років відсутній.

Збільшення дози з 340 мг/м² до 570 мг/м² на добу (не перевищуючи загальну дозу 800 мг) можна розглянути для дітей та підлітків за умови відсутності вираженої побічної реакції на лікарський засіб та важкої нейтропенії або тромбоцитопенії, не пов'язаних з лейкемією, за таких обставин: прогресування захворювання (у будь-який час); неможливість досягнення задовільної гематологічної відповіді принаймні через 3 місяці лікування; неможливість досягнення цитогенетичної відповіді через 12 місяців лікування; або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді.

Після збільшення дози слід уважно спостерігати за пацієнтами з огляду на можливість збільшення частоти побічних реакцій при введенні більших доз препарату.

Дозування при гострій лімфобластній лейкемії (Ph + ГЛЛ) у дорослих

Самостійно? і. СР

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 600 мг/на добу для дорослих з Ph + ГЛЛ. Гематологи, які мають справу з цим захворюванням, повинні контролювати хід лікування на всіх етапах.

Графік лікування: наявні дані демонструють, що препарат Іматиніб Аккорд є ефективним та безпечним для дорослих пацієнтів із діагностовано Ph + ГЛЛ при застосуванні 600 мг/на добу в поєднанні з хіміотерапією у фазі індукційної терапії, фазі консолідувальної терапії і та хіміотерапії (див. Розділ 5.1).

Тривалість терапії іматинібом може варіюватися залежно від обраної програми лікування, але, як правило, триваліший вплив іматинібу дає кращі результати.

Для дорослих пацієнтів з рецидивуючою або резистентною Ph + ГЛЛ монотерапія іматинібом у дозі 600 мг/на добу є безпечною, ефективною і може застосовуватися до моменту прогресування захворювання.

Дозування при гострій лімфобластній лейкемії (Ph + ГЛЛ) у дітей та підлітків

Доза для дітей та підлітків визначається, урахувавши площу поверхні тіла (мг/м²).

Дітям та підліткам з Ph + ГЛЛ рекомендовано дозу 340 мг/м² на добу (не перевищуючи загальну дозу 600 мг).

Дозування при мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях (МДЗ/МПЗ)

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 400 мг/на добу для дорослих з МДЗ/МПЗ.

Тривалість лікування: в єдиному дотепер проведеному клінічному дослідженні лікування препаратом Іматиніб Аккорд продовжували до моменту прогресування захворювання (див. Розділ 5.1). На момент підготовки аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні - 60 місяців).

Дозування при гіперезинофільному синдромі (ГЕС) та хронічному еозинофільному лейкозі (ХЕЛ)

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 100 мг/на добу для дорослих з ГЕС/ХЕЛ.

Якщо оцінка демонструє недостатню реакцію на терапію, можна розглянути можливість збільшити дозу зі 100 мг до 400 мг за умови відсутності побічних реакцій на препарат. Лікування слід продовжувати до тих пір, доки це на користь пацієнтові.

Дозування для GIST

Рекомендована доза Іматиніб Аккорд становить 400 мг/добу для дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичний злоякісною GIST.

Існують обмежені дані щодо впливу збільшення дози з 400 мг до 600 мг або 800 мг у пацієнтів з прогресуванням захворювання при нижчій дозі (див. розділ 5.1).

Тривалість лікування: у клінічних дослідженнях у пацієнтів із GIST лікування Іматинібом продовжували до прогресування захворювання. На момент аналізу тривалість лікування становила в середньому 7 місяців (7 днів до 13 місяців). Ефект від припинення лікування після досягнення відповіді не досліджувався.

Рекомендована доза Іматиніб Аккорд становить 400 мг/добу для допоміжного лікування дорослих пацієнтів після резекції GIST. Оптимальна тривалість лікування ще не встановлена. Тривалість лікування в клінічному випробуванні, яке підтвердило це показання, тривало 36 місяців (див. розділ 5.1).

Дозування при вибухаючій дерматофібросаркомі (ВДФС)

Рекомендована доза препарату Іматиніб Аккорд становить 800 мг/на добу для дорослих з ВДФС.

Коригування дози у разі наявності побічних реакцій

Негематологічні побічні реакції

Якщо при застосуванні препарату Іматиніб Аккорд розвивається серйозна негематологічна побічна реакція, лікування слід припинити до тих пір, поки така реакція не зникне. Залежно від початкової тяжкості реакції лікування можна, за необхідності, відновити.

Самченко І.І. Ох.

Якщо спостерігається підвищення рівня білірубину > 3 х встановлену верхню межу норми (ВВМН) або рівня печінкових трансаміназ > 5 х ВВМН, слід припинити прийом іматинібу до тих пір, поки рівень білірубину не повернеться до $< 1,5$ х ВВМН, а рівень трансаміназ до $< 2,5$ х ВВМН. Після цього лікування іматинібом можна продовжити у зменшеній добовій дозі. Дорослим дозу слід зменшити з 400 до 300 мг або з 600 до 400 мг, або з 800 мг до 600 мг, а дітям та підліткам - з 340 до 260 мг/м²/на добу.

Гематологічні побічні реакції

При важкій нейтропенії та тромбоцитопенії рекомендується зменшити дозу або перервати лікування, як зазначено в таблиці нижче.

Коригування дози при нейтропенії та тромбоцитопенії:

| | | |
|--|---|--|
| ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг) | АКН $< 1.0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9$ /л | 1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН $\geq 1.5 \times 10^9$ /л та тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити лікування препаратом Іматиніб Аккорд у попередній дозі (тобто якою вона була до виникнення важкої побічної реакції). |
| Хронічна фаза ХМЛ, МДЗ/МПЗ (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (при дозуванні 400 мг) | АКН $< 1.0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9$ /л | 1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН $\geq 1.5 \times 10^9$ /л та тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити лікування препаратом Іматиніб Аккорд у попередній дозі (тобто якою вона була до виникнення важкої побічної реакції). 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л, повторити крок 1 і відновити прийом препарату Іматиніб Аккорд у зменшеній дозі 300 мг. |
| Хронічна фаза ХМЛ у дітей (при дозуванні 340 мг/м ²) | АКН $< 1.0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9$ /л | 1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН $\geq 1.5 \times 10^9$ /л та тромбоцити $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити лікування препаратом Іматиніб Аккорд у попередній дозі (тобто якою вона була до виникнення важкої побічної реакції). 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л, повторити крок 1 і відновити прийом препарату Іматиніб Аккорд у зменшеній дозі 260 мг/м ² . |
| Фаза акселерації ХМЛ, бластний криз та Ph+ ГЛЛ (початкова доза 600 мг) | ^a АКН $< 0.5 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $< 10 \times 10^9$ /л | 1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (пунктат кісткового мозку або біопсія). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу препарату до 400 мг. 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшити дозу до 300 мг. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і все ще не пов'язана з лейкемією, припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л і тромбоцити $\geq 20 \times 10^9$ /л, а потім відновити лікування при дозуванні 300 мг. |
| Фаза акселерації ХМЛ та бластний криз у дітей (початкова доза 340 мг/м ²) | ^a АКН $< 0.5 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $< 10 \times 10^9$ /л | 1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (пунктат кісткового мозку або біопсія). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу препарату до 260 мг/м ² . 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшити дозу до 200 мг/м ² . 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і все ще не пов'язана з лейкемією, припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН $\geq 1,0 \times 10^9$ /л і тромбоцити $\geq 20 \times 10^9$ /л, а потім відновити лікування при дозуванні 200 мг/м ² . |

| | | |
|--|--|--|
| ВДФС (при дозуванні 800 мг) | АКН < 1.0 x 10 ⁹ /л та/або тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /л | 1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 x 10 ⁹ /л та тромбоцити ≥ 75 x 10 ⁹ /л. 2. Відновити лікування препаратом Іматиніб Аккорд у дозуванні 600 мг. |
| | | 3. У разі рецидиву АКН < 1,0 x 10 ⁹ /л та/або тромбоцитів < 50 x 10 ⁹ /л, повторити крок 1 і відновити прийом препарату Іматиніб Аккорд у зменшеній дозі 400 мг. |
| АКН – абсолютна кількість нейтрофілів ^a виникає принаймні через 1 місяць лікування | | |

Окремі групи пацієнтів

Пацієнти з печінковою недостатністю

Іматиніб в основному метаболізується у печінці. Пацієнтам з легкою, середньою або важкою дисфункцією печінки слід призначати мінімальну рекомендовану дозу 400 мг на добу. У разі непереносимості дозу можна зменшити (див. Розділи 4.4, 4.8 та 5.2).

Класифікація ступенів дисфункції печінки:

| Ступінь дисфункції печінки | Проби функції печінки |
|----------------------------|---|
| Легкий | Загальний білірубін: = 1,5 ВМН АСТ: > ВМН (може бути нормальною або < ВМН, якщо загальний білірубін > ВМН) |
| Середній | Загальний білірубін: > 1.5-3.0 ВМН АСТ: будь-яка |
| Важкий | Загальний білірубін: > 3-10 ВМН АСТ: будь-яка |

ВМН - верхня межа норми

АСТ – аспаратамінотрансфераза

Пацієнти з порушенням функції нирок

Пацієнтам із порушеннями функції нирок або тим, хто проходить діаліз, в якості початкової дози слід вводити мінімальну рекомендовану дозу 400 мг на добу. Робити це треба з обережністю. У разі непереносимості препарату дозу можна зменшити. Якщо ж препарат переноситься, але не є ефективним, дозу можна збільшити (див. Розділи 4.4 та 5.2).

Пацієнти похилого віку

Фармакокінетика препарату Іматиніб Аккорд у людей похилого віку особливо не вивчалась. Під час клінічних випробувань за участю понад 20% пацієнтів віком від 65 років і старше, не спостерігалось значних вікових фармакокінетичних відмінностей. Особливих рекомендацій щодо дози не існує.

Діти

Немає досвіду прийому препарату дітьми з ХМЛ віком до 2 років та з Ph + ГЛЛ віком до 1 року (див. Розділ 5.1). Існує дуже обмежений досвід застосування лікарського засобу у дітей та підлітків з МДЗ/МПЗ, ВДФС та ГЕС/ХЕЛ. Безпечність та ефективність іматинібу у дітей та підлітків з МДЗ/МПЗ, ВДФС та ГЕС/ХЕЛ у віці до 18 років у клінічних дослідженнях не встановлені. На сьогодні доступні опубліковані дані, узагальнені в Розділі 5.1, але рекомендацій щодо дозування не існує.

Спосіб застосування

Призначену дозу слід приймати перорально під час їжі, запиваючи великою кількістю води для того, щоб мінімізувати ризик подразнення шлунково-кишкового тракту. Дози 400 мг або 600 мг приймаються один раз на добу, тоді як добова доза 800 мг розподіляється на два прийоми по 400 мг двічі на добу, вранці та ввечері. Пацієнтам, які не можуть ковтати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, їх можна розчинити у склянці мінеральної води або яблучного соку. Потрібну кількість таблеток слід помістити у

Сангелло і.і. Ож

відповідний об'єм напою (приблизно 50 мл для таблетки 100 мг та 200 мл для таблетки 400 мг) і перемішати ложкою. Суспензія приймається негайно після повного розчинення таблетки (-ок).

4.3 Протипоказання

Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, що перелічені у Розділі 6.1.

4.4 Особливі попередження та запобіжні заходи

При одночасному застосуванні препарату Іматиніб Аккорд з іншими лікарськими засобами існує можливість взаємодії препаратів. Слід бути обережними при прийомі іматинібу з інгібіторами протеази, азольними противіковими засобами, певними макролідами (див. Розділ 4.5), субстратами СYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (наприклад, циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дірготамін, фентаніл, альфентаніл, терфенабінін, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарин та інші похідні кумарину (див. Розділ 4.5). Одночасне застосування іматинібу та лікарських засобів, що індують СYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал або звіробій звичайний *Hypericum perforatum*), може значно зменшити вплив іматинібу, потенційно збільшуючи ризик терапевтичної недостатності. Тому слід уникати одночасного застосування сильних індукторів СYP3A4 та іматинібу (див. Розділ 4.5).

Гіпотиреоз

Повідомлялося про клінічні випадки гіпотиреозу у пацієнтів з тиреоїдектомією, яким під час лікування іматинібом замінили левотироксин (див. Розділ 4.5). У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень тиреостимулюючого гормону (ТСТ).

Гепатотоксичність

Метаболізм іматинібу в основному відбувається у печінці, і лише 13% препарату виводиться через нирки. У пацієнтів з порушеннями функції печінки (легкого, середнього або важкого ступеню) слід ретельно контролювати показники периферичної крові та ферменти печінки (див. Розділи 4.2, 4.8 та 5.2).

Слід зазначити, що пацієнти з ГСП (гастроінтестинальними стромальними пухлинами) можуть мати метастази в печінці, що може призводити до порушення функції печінки.

При застосуванні іматинібу спостерігались випадки ураження печінки, включаючи печінкову недостатність та печінковий некроз. При поєднанні іматинібу з хіміотерапією у високих дозах виявлено посилення серйозних печінкових реакцій. Слід ретельно контролювати функцію печінки у випадках, коли іматиніб поєднується з хіміотерапією, яку також пов'язують з виникненням порушень функції печінки (див. Розділи 4.5 та 4.8).

Затримка рідини

Повідомлення про випадки серйозної затримки рідини (плевральний випіт, набряк, набряк легенів, асцит, поверхневий набряк) були зареєстровані приблизно у 2,5% пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ, які приймали препарат Іматиніб Аккорд. Тому наполегливо рекомендується регулярно зважувати пацієнтів. Слід ретельно досліджувати несподіваний швидкий набір ваги, а за необхідності забезпечити відповідний підтримуючий догляд та терапевтичні заходи. У ході клінічних випробувань спостерігалася підвищена частота цих випадків у людей похилого віку та тих, хто раніше мав серцеві захворювання. Тому пацієнтам із серцевою дисфункцією слід бути обачними.

Пацієнти із серцевими захворюваннями

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами із серцевими захворюваннями, факторами ризику серцевої недостатності або нирковою недостатністю в анамнезі, а також слід оцінювати та лікувати будь-якого пацієнта з ознаками або симптомами, що відповідають серцевій недостатності або нирковій недостатності.

У пацієнтів з гіперезинофільним синдромом (ГЕС) з окультною інфільтрацією клітин ГЕС всередині міокарда поодинокі випадки кардіогенного шоку/дисфункції лівого шлуночка були пов'язані з дегрануляцією клітин ГЕС на початку терапії іматинібом. Повідомлялося про оборотність стану при застосуванні системних стероїдів, заходів підтримки кровообігу та

Виготовлено в Україні

тимчасовому припиненні прийому препарату Іматиніб Аккорд. Оскільки про побічні серцеві явища при застосуванні іматинібу повідомлялося нечасто, перед початком лікування слід уважно оцінити користь/ризик терапії іматинібом для пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ.

~~Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання з перебудовою генів РТФР можуть бути пов'язані з високим рівнем еозинофілів. Отже, щодо пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ, а також з МДЗ/МПЗ, пов'язаними з високим рівнем еозинофілів, до моменту призначення іматинібу слід подумати про оцінку фахівцем-кардіологом, призначення ехокардіограми та визначення рівня тропоніну в сироватці крові. Якщо будь-що з вказаного виходить за межі норми, на початку терапії слід розглянути можливість спостереження у кардіолога та профілактичне застосування системних стероїдів (1-2 мг/кг) одночасно з препаратом Іматиніб Аккорд упродовж одного-двох тижнів.~~

Шлунково-кишкова кровотеча

У дослідженні щодо пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними ГСПП повідомлялося як про шлунково-кишкові, так і про внутрішньошкірні крововиливи (див. Розділ 4.8). На основі наявних даних не виявлено жодних факторів (наприклад, розмір пухлини, локалізація пухлини, порушення згортання крові), що свідчили б про те, що для пацієнтів з ГСПП існує більш високий ризик виникнення кровотечі будь-якого типу. Оскільки підвищена васкуляризація та схильність до кровотеч є частиною природи та клінічного перебігу ГСПП, для моніторингу та лікування геморагії у всіх пацієнтів слід застосовувати стандартні практики та процедури. Окрім цього, у післяреєстраційному досвіді у пацієнтів із ХМЛ, ГЛЛ та іншими захворюваннями повідомляється про судинну ектазію антрального відділу шлунка (СЕАВШ) - рідкісну причину шлунково-кишкових кровотеч (див. Розділ 4.8). За необхідності, можна розглянути можливість припинення лікування препаратом Іматиніб Аккорд.

Синдром лізису пухлини

Через можливу появу синдрому лізису пухлини (СЛП) перед початком прийому препарату Іматиніб Аккорд рекомендується корекція клінічно значущого рівня дегідратації та лікування високого рівня сечової кислоти (див. Розділ 4.8).

Реактивація вірусу гепатиту В

Реактивація вірусу гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, сталася після того, як ці пацієнти отримували інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. У деяких випадках гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит призводять до потреби у трансплантації печінки або летального результату. Перед тим, як розпочинати лікування препаратом Іматиніб Аккорд пацієнти мають пройти обстеження на наявність вірусу гепатиту В. Перед початком лікування пацієнтам з позитивною серологією гепатиту В (включаючи тих, у кого спостерігається активна фаза захворювання) та пацієнтам, які під час лікування мають позитивний тест на інфекцію ВГВ, слід проконсультуватися з фахівцями з питань печінки та лікування гепатиту В. Під час терапії та протягом декількох місяців після її припинення слід ретельно стежити за носіями ВГВ, які потребують лікування препаратом Іматиніб Аккорд, на предмет ознак та симптомів активної інфекції ВГВ (див. Розділ 4.8).

Фототоксичність

Слід уникати або мінімізувати вплив прямих сонячних променів через ризик фототоксичності, пов'язаний із лікуванням препаратом Іматиніб Аккорд. Пацієнтам слід застосовувати такі заходи, як захисний одяг та сонцезахисний крем з високим коефіцієнтом захисту від сонця (SPF).

Тромботична мікроангіопатія

Наявність інгібіторів тирозинкінази (ІТК) BCR-ABL була пов'язана з тромботичною мікроангіопатією (ТМА), включаючи окремі повідомлення про випадки застосування препарату Іматиніб Аккорд (див. Розділ 4.8). Якщо лабораторні або клінічні висновки, пов'язані з ТМА, мають місце у пацієнта, який отримує препарат Іматиніб Аккорд, лікування слід припинити та провести ретельну оцінку ТМА, включаючи активність білку ADAMTS13 та визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо рівень анти-ADAMTS13-антитіл є підвищеним в поєднанні з низькою активністю білку ADAMTS13, лікування препаратом Іматиніб Аккорд НЕ слід відновлювати.

Рямошко Т.Т. С.

Лабораторні показники

Під час терапії препаратом Іматиніб Аккорд необхідно регулярно робити розгорнутий клінічний аналіз крові. Лікування хворих на ХМЛ іматинібом асоціюється з нейтропенією або тромбоцитопенією. Однак виникнення цих цитопеній, імовірно, буде пов'язане зі стадією захворювання, і вони частіше спостерігаються у пацієнтів з фазою акселерації ХМЛ або бластним кризом, порівняно з пацієнтами з хронічною фазою ХМЛ. Відповідно до рекомендацій Розділу 4.2. лікування іматинібом може бути перервано, або доза може бути зменшена.

У пацієнтів, які отримують іматиніб, слід регулярно контролювати функцію печінки (трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза).

У пацієнтів із порушеннями функції нирок експозиція іматинібу в плазмі крові вища, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, ймовірно, через підвищений рівень плазматичного альфа 1-кислого глікопротеїну (АКГ) – іматиніб-зв'язувального білка. Пацієнтам із нирковою недостатністю слід призначати мінімальну початкову дозу. До пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю слід ставитися з обережністю. У разі непереносимості дозу можна зменшити (див. Розділи 4.2 та 5.2).

Тривале лікування іматинібом може бути пов'язане з клінічно значущим зниженням функції нирок. Тому функцію нирок слід оцінювати до початку терапії препаратом Іматиніб Аккорд та ретельно контролювати її під час терапії, приділяючи особливу увагу тим пацієнтам, які мають фактори ризику порушення функції нирок. Якщо спостерігається порушення функції нирок, слід призначити лікування у відповідності зі стандартними рекомендаціями.

Діти

Повідомлялося про випадки затримки росту у дітей та підлітків, які отримували препарат Іматиніб Аккорд. У неекспериментальному дослідженні серед дітей з ХМЛ було виявлено статистично значуще (але з невизначеною клінічною значимістю) зменшення показників відхилення від стандартів росту після 12 та 24 місяців лікування у двох невеликих підгрупах незалежно від пубертатного статусу та статі. Рекомендується ретельний контроль за ростом дітей та підлітків, які проходять лікування іматинібом (див. Розділ 4.8).

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Активні речовини, що можуть збільшувати концентрацію іматинібу в плазмі крові

Речовини, що пригнічують активність ізоферменту CYP3A4 цитохрому P450 (наприклад, інгібітори протеази, такі як індинавір, лопінавір/ритонавір, ритонавір, саквінавір, теллапревір, нелфінавір, боцепревір; азольні протигрибкові засоби, включаючи кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол; деякі макроліди, такі як еритроміцин, кларитроміцин та телітроміцин) можуть зменшувати метаболізм та збільшувати концентрацію іматинібу. Відбувалось значне збільшення концентрації іматинібу (середня K_{max} та площа під кривою іматинібу зросла на 26% та 40%, відповідно) у здорових суб'єктів при одночасному застосуванні з однією дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід обережно призначати іматиніб з інгібіторами сімейства CYP3A4.

Активні речовини, що можуть зменшувати концентрацію іматинібу в плазмі крові

Речовини, що є індукторами активності ізоферменту CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон або звичайний *Hypericum perforatum*), можуть значно зменшувати вплив іматинібу, потенційно збільшуючи ризик терапевтичної недостатності. Попереднє лікування кількома дозами рифампіцину по 600 мг з наступним прийомом однієї 400-мг дози препарату Іматиніб Аккорд призвело до зменшення K_{max} та площі під кривою (0- ∞) щонайменше на 54% та 74% у порівнянні з відповідними значеннями без застосування рифампіцину. Подібні результати спостерігались у пацієнтів зі злоякісними гліомами, які отримували Іматиніб Аккорд під час прийому фермент-індукуючих протиепілептичних препаратів (ФПЕП), таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. Площа під кривою іматинібу в плазмі крові знизилась на 73%, порівняно з пацієнтами, які не отримували ФПЕП. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину чи інших сильних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Активні речовини, концентрація яких в плазмі крові може змінюватись під впливом іматинібу

Розгорнутий підпис

Іматиніб збільшує середню $K_{\text{макс}}$ та площу під кривою симвастатину (субстрат CYP3A4) у 2 та 3,5 рази відповідно, що вказує на пригнічення іматинібом ізоферменту CYP3A4. Тому рекомендується з обережністю призначати іматиніб із субстратами CYP3A4 із вузьким терапевтичним вікном (наприклад, циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дієрготамін, фентаніл, альфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел та хінідин). Іматиніб може підвищувати концентрацію в плазмі крові інших препаратів, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад, триазоло-бензодіазепінів, блокаторів кальцієвих каналів дигідропіридину, деяких інгібіторів ПМГ-СоА-редуктази, тобто статинів тощо).

Через відомий підвищений ризик кровотеч у поєднанні із застосуванням іматинібу (наприклад, крововиливи), пацієнти, які потребують антикоагуляції, замість похідних кумарину, таких як варфарин, мають отримувати низькомолекулярний або стандартний гепарин.

In vitro іматиніб пригнічує активність ізоферменту CYP2D6 цитохрому P450 при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг двічі на добу чинив подібний до тих, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг двічі на добу чинив інгібуючий вплив на метаболізм метопрололу, спричинений CYP2D6, при цьому $K_{\text{макс}}$ та площа під кривою метопрололу збільшувались приблизно на 23% (90% ДІ [1,16-1,30]). Вважається, що при одночасному застосуванні іматинібу із субстратами CYP2D6 немає потреби у коригуванні дози, однак рекомендується бути обережними щодо субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, таких як метопролол. У пацієнтів, які лікуються метопрололом, слід розглянути можливість клінічного моніторингу.

In vitro іматиніб пригнічує О-глюкуронізацію парацетамолу зі значенням K_i 58,5 мкмоль/л. Це пригнічення не спостерігалось *in vivo* після прийому 400 мг іматинібу та 1000 мг парацетамолу.

Прийом більш високих доз іматинібу та парацетамолу не вивчався. Тому при одночасному застосуванні високих доз іматинібу та парацетамолу слід бути обережними.

У пацієнтів з тиреоїдектомією, які отримують левотироксин, експозиція левотироксину в плазмі крові при одночасному застосуванні іматинібу може зменшитися (див. Розділ 4.4). Тому рекомендується бути обережним. Механізм спостережуваної взаємодії наразі невідомий.

Існує клінічний досвід одночасного застосування іматинібу з хіміотерапією у пацієнтів із Rh + ГЛЛ (див. Розділ 5.1), проте взаємодія лікарських засобів під час прийому іматинібу та хіміотерапії недостатньо досліджена. Побічні ефекти іматинібу, тобто гепатотоксичність, мієлосупресія та інші, можуть посилюватися, і повідомлялося, що одночасне застосування з L-аспарагіназою може бути пов'язане з підвищеною гепатотоксичністю (див. Розділ 4.8). Тому застосування іматинібу в комбінації вимагає особливої обережності.

4.6 Вплив на фертильність, вагітність та лактацію

Жінки дітородного віку

Жінкам дітородного віку під час лікування та принаймні протягом 15 днів після припинення лікування препаратом Іматиніб Аккорд рекомендується застосовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітні жінки

Кількість даних щодо прийому іматинібу вагітними жінками є обмеженою.

У післяреєстраційний період повідомлялося про спонтанні аборти та вроджені аномалії у немовлят жінок, які приймали Іматиніб Аккорд. Однак дослідження на тваринах показали, що достеменно невідомо, чи чинить препарат токсичну дію на репродуктивну систему (див. Розділ 5.3) та несе потенційний ризик для плоду. Іматиніб не слід застосовувати під час вагітності, якщо це не є абсолютно необхідним. У разі застосування під час вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати про потенційний ризик для плоду.

Годування груддю

Інформація про розподіл іматинібу в жіночому молоці є обмеженою. Дослідження на двох жінках, які годували груддю, показали, що іматиніб і його активний метаболіт можуть потрапляти в жіноче молоко. Визначено, що співвідношення молока/плазма у одного пацієнта становило 0,5 для іматинібу та 0,9 для метаболіту, що свідчить про потрапляння метаболіту в молоко у більшій кількості. Враховуючи комбіновану концентрацію іматинібу та метаболіту і максимальне щоденне споживання молока немовлятами, загальна експозиція, як очікується, буде низькою (~ 10% терапевтичної дози). Однак, оскільки результати впливу малої дози іматинібу на немовля невідомі,

Розділ 2.7

під час лікування та принаймні протягом 15 днів після припинення лікування препаратом Іматиніб Аккорд жінки не мають годувати груддю.

Фертильність

У неклінічних дослідженнях препарат не впливав на фертильність самців та самок щурів, хоча спостерігався вплив на репродуктивні параметри (див. Розділ 5.3). Дослідження пацієнтів, які приймали препарат Іматиніб Аккорд, та впливу препарату на фертильність і гаметогенез не проводились. Пацієнтам, які перебувають на лікуванні іматинібом, і яких хвилює питання фертильності, слід проконсультуватися з лікарем.

4.7 Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом та використанні інших механізмів

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування іматинібом вони можуть відчувати такі небажані ефекти, як запаморочення, затуманення зору або сонливість. Тому слід бути обережним при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

4.8 Небажані реакції

Резюме результатів дослідження безпечності лікарського засобу

У пацієнтів із запущеними стадіями злоякісних захворювань можуть спостерігатися численні обтяжуючі захворювання, що ускладнюють оцінку причин побічних реакцій через різноманітність симптомів, пов'язаних з основним захворюванням, його прогресуванням та одночасним прийомом багатьох лікарських засобів.

У клінічних випробуваннях щодо ХМЛ, припинення прийому препарату через виникнення побічних реакцій, пов'язаних з прийомом лікарських засобів, спостерігалось у 2,4% пацієнтів з вперше діагностованим захворюванням, у 4% пацієнтів у пізній хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном, у 4% пацієнтів у фазі акселерації після невдалої терапії інтерфероном та у 5% хворих з бластним кризом після невдалої терапії інтерфероном. У 4% пацієнтів з ГСП прийом досліджуваного препарату було припинено через виникнення побічних реакцій.

Побічні реакції за всіма показаннями були подібними, за винятком двох. Мієлосупресія спостерігалася більшої кількості пацієнтів з ХМЛ, ніж з ГСП, що, ймовірно, пов'язано з основним захворюванням. У дослідженні пацієнтів з неоперабельної та/або метастатичною ГСП, у 7 пацієнтів (5%) спостерігались шлунково-кишкові кровотечі 3/4 ступеня за шкалою КЗТ (3 пацієнти), внутрішньопухлинні кровотечі (3 пацієнти) або кровотечі обох типів (1 пацієнт). Місця локалізації пухлини ШКТ могли бути джерелом шлунково-кишкових кровотеч (див. Розділ 4.4). Шлунково-кишкові та внутрішньопухлинні кровотечі можуть бути серйозними, а іноді і летальними. Найчастіше повідомлялось ($\geq 10\%$) про побічні реакції, пов'язані з прийомом препарату, такі як легка нудота, блювання, діарея, болі в животі, втома, міалгія, м'язові судоми та висип. Поверхневі набряки були загальним наслідком прийому препарату в усіх дослідженнях і описувались насамперед як периорбітальні набряки або набряки нижніх кінцівок. Однак ці набряки рідко бувають важкими. Їх можна контролювати за допомогою діуретиків, інших допоміжних заходів або шляхом зменшення дози іматинібу.

При поєднанні іматинібу з високими дозами хіміотерапії у пацієнтів з Ph + ГЛЛ спостерігалась тимчасова токсичність для печінки у вигляді підвищення рівня трансаміназ та гіпербілірубінемії. Беручи до уваги обмеженість даних про безпечність, на сьогоднішній день побічні ефекти у дітей та підлітків співставні з відомим профілем безпечності для дорослих пацієнтів із Ph + ГЛЛ. Кількість даних щодо безпечності для дітей та підлітків з Ph + ALL є дуже обмеженою, хоча нових проблем з безпечністю не виявлено.

Різні побічні реакції, такі як плевральний випіт, асцит, набряк легенів та швидкий набір ваги з поверхневим набряком або без нього, можна спільно описати як «затримка рідини». Зазвичай цими реакціями можна управляти, тимчасово утримавшись від прийому іматинібу та призначивши діуретики та інші відповідні допоміжні заходи. Однак деякі з цих реакцій можуть бути серйозними або загрожувати життю, і кілька пацієнтів з бластним кризом померли, маючи складну клінічну історію плеврального випоту, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності. Спеціальних висновків щодо безпечності в педіатричних клінічних випробуваннях не існує.

Висновок

Перелік побічних реакцій

Побічні реакції, про які повідомлялось як про поодинокі випадки, перелічено нижче відповідно до Класифікації побічних ефектів за органами і системами органів та частоти. Групи частоти визначаються за такими умовами: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо визначити за наявними даними).

У межах кожної групи частоти небажані реакції представлено в порядку зменшення їх значимості. Побічні реакції та частота їх виникнення наведено в Таблиці 1.

Таблиця 1. Резюме побічних реакцій

| | |
|--|---|
| Інфекції та інвазії | |
| <i>Нечасто:</i> | Оперізуючий герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія ¹ , синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис |
| <i>Рідко:</i> | Грибкова інфекція |
| <i>Невідомо:</i> | Реактивація вірусу гепатиту В* |
| Доброякісні, злоякісні та не уточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи) | |
| <i>Рідко:</i> | Синдром лізису пухлини |
| <i>Невідомо:</i> | Пухлинні крововиливи/некроз пухлини* |
| З боку системи крові та лімфатичної системи | |
| <i>Дуже часто:</i> | Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія |
| <i>Часто:</i> | Панцитопенія, фебрильна нейтропенія |
| <i>Нечасто:</i> | Тромбоцитемія, лімфопенія, депресія кісткового мозку, еозинofilія, лімфаденопатія |
| <i>Рідко:</i> | Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія |
| З боку імунної системи | |
| <i>Невідомо:</i> | Анафілактичний шок* |
| З боку обміну речовин та харчування | |
| <i>Часто:</i> | Анорексія |
| <i>Нечасто:</i> | Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, зниження апетиту, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія |
| <i>Рідко:</i> | Гіперкаліємія, гіпомагніємія |
| З боку психічної системи | |
| <i>Часто:</i> | Безсоння |
| <i>Нечасто:</i> | Депресія, зниження лібідо, тривога |
| <i>Рідко:</i> | Сплутаність свідомості |
| З боку нервової системи | |
| <i>Дуже часто:</i> | Головний біль ² |
| <i>Часто:</i> | Запаморочення, парестезія, порушення смаку, гіпестезія |
| <i>Нечасто:</i> | Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, церебральний крововилив |
| <i>Рідко:</i> | Підвищений внутрішньочерепний тиск, судоми, неврит зорового нерва |
| <i>Невідомо:</i> | Набряк мозку* |
| З боку органів зору | |
| <i>Часто:</i> | Набряк повік, посилена сльозотеча, крововилив в кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затуманення зору |
| <i>Нечасто:</i> | Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк |


Розроблено

| | |
|---|--|
| Рідко: | Катаракта, глаукома, набряк диску зорового нерва |
| Невідомо: | Крововилив у склоподібне тіло* |
| З боку органів слуху | |
| Нечасто: | Запаморочення, шум у вухах, втрата слуху |
| З боку серця | |
| Нечасто: | Серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність ³ , набряк легенів |
| Рідко: | Аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардіальний випіт |
| Невідомо: | Перикардит*, тампонада серця* |
| З боку судинної системи⁴ | |
| Часто: | Припливи крові, крововиливи |
| Нечасто: | Гіпертонія, гематома, субдуральна гематома, холодність кінцівок, гіпотонія, феномен Рейно |
| Невідомо: | Тромбоз/емболія* |
| З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння | |
| Часто: | Задишка, носові кровотечі, кашель |
| Нечасто: | Плевральний випіт ⁵ , фаринголарингеальний біль, фарингіт |
| Рідко: | Плевритний біль, легеневий фіброз, легенева гіпертензія, легеневі кровотечі |
| Невідомо: | Гостра дихальна недостатність ^{11*} , інтерстиціальна хвороба легенів* |
| З боку шлунково-кишкового тракту | |
| Дуже часто: | Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі ⁶ |
| Часто: | Метеоризм, здуття живота, шлунково-стравохідний рефлюкс, запор, сухість у роті, гастрит |
| Нечасто: | Стоматит, виразка в роті, шлунково-кишкові кровотечі ⁷ , еруктація, мелана, езофагіт, асцит, виразка шлунка, гематемез, хейліт, дисфагія, панкреатит |
| Рідко: | Коліт, кишкова непрохідність, запальні захворювання кишечника |
| Невідомо: | Ілеус/кишкова непрохідність*, перфорація ШКТ*, дивертикуліт*, судинна екстазія антрального відділу шлунка (СЕАВШ)* |
| З боку печінки і жовчовивідних шляхів | |
| Часто: | Підвищений рівень печінкових ферментів |
| Нечасто: | Гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця |
| Рідко: | Печінкова недостатність ⁸ , некроз печінки |
| З боку шкіри та підшкірної клітковини | |
| Дуже часто: | Периорбітальний набряк, дерматит/екзема/висип |
| Часто: | Свербіж, набряки обличчя, сухість шкіри, еритема, облісіння, нічне потовиділення, реакція світлочутливості |
| Нечасто: | Гнійничковий висип, підвищене потовиділення, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до синців, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексфолювативний дерматит, оніхоклаз, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозні висипи |
| Рідко: | Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світта), зміна кольору нігтів, ангіоневротичний набряк, везикулярний висип, мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) |
| Невідомо: | Синдром пальмоплантарної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, плоский лишай*, токсичний епідермальний некроліз*, |

СР
Розмір 17

| | |
|--|---|
| | шкірна реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (РЕСП)*, псевдопорфірія* |
| З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини | |
| <i>Дуже часто:</i> | М'язовий спазм і судоми, м'язово-скелетний біль, включаючи міалгію ⁹ , артралгія, біль у кістках ¹⁰ |
| <i>Часто:</i> | Набряк суглоба |
| <i>Нечасто:</i> | Ригідність суглобів і м'язів |
| <i>Рідко:</i> | М'язова слабкість, артрит, рабдоміоліз/міопатія |
| <i>Невідомо:</i> | Аваскулярний некроз/некроз стегна*, затримка росту у дітей та підлітків* |
| З боку нирок та сечовидільної системи | |
| <i>Нечасто:</i> | Біль у нирках, гематурія, гостра ниркова недостатність, збільшення частоти сечовипускання |
| <i>Невідомо:</i> | Хронічна ниркова недостатність |
| З боку репродуктивної системи та грудей | |
| <i>Нечасто:</i> | Гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагії, нерегулярні менструації, статеві дисфункції, біль у сосках, збільшення грудей, набряк мошонки |
| <i>Рідко:</i> | Геморагічне жовте тіло/геморагічна кіста яєчника |
| Порушення загального стану та реакції у місцях введення препарату | |
| <i>Дуже часто:</i> | Затримка рідини та набряки, втома |
| <i>Часто:</i> | Слабкість, пірексія, загальний набряк підшкірної клітковини, озноб, тремтіння |
| <i>Нечасто:</i> | Біль у грудях, нездужання |
| Лабораторні та інструментальні дані | |
| <i>Дуже часто:</i> | Збільшення ваги |
| <i>Часто:</i> | Зменшення ваги |
| <i>Нечасто:</i> | Підвищення рівня креатиніну в крові, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази в крові, підвищення рівня лужної фосфатази в крові |
| <i>Рідко:</i> | Підвищення рівня амілаз в крові |

*Про такі типи реакцій повідомлялося в основному з досвіду у післяреєстраційний період застосування препарату Іматиніб Аккорд. Сюди відносяться повідомлення про випадки спонтанного виникнення захворювання, а також серйозні побічні явища на підставі поточних досліджень, розширених програм доступу, клінічних фармакологічних досліджень та пошукових досліджень за незатвердженими показаннями. Оскільки про такі реакції повідомлялось щодо невизначеної кількості пацієнтів, не завжди можна достовірно оцінити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із впливом препарату Іматиніб Аккорд.

¹ Найчастіше повідомлялося про пневмонію у пацієнтів із трансформованою формою ХМЛ та у пацієнтів з ГІСП.

² Головний біль був найпоширенішим у пацієнтів з ГІСП.

³ Залежно від віку пацієнта, порушення з боку серця, включаючи застійну серцеву недостатність, частіше спостерігались у пацієнтів із трансформованою формою ХМЛ, ніж у пацієнтів із хронічним ХМЛ.

⁴ Припливи жару найчастіше спостерігались у пацієнтів з ГІСП, а кровотечі (гематома, крововилив) - у пацієнтів з ГІСП та з трансформованою формою ХМЛ (СМЛ-АР та СМЛ-ВС).

⁵ Про плевральний випіт повідомлявся частіше у пацієнтів з ГІСП та з трансформованою формою ХМЛ (СМЛ-АР та СМЛ-ВС), ніж у пацієнтів із хронічним ХМЛ.

⁶⁺⁷ Біль у животі та шлунково-кишкові кровотечі найчастіше спостерігались у пацієнтів з ГІСП.

⁸ Повідомлялося про кілька летальних випадків внаслідок печінкової недостатності та печінкового некрозу.

⁹ У післяреєстраційний період спостерігався м'язово-скелетний біль під час лікування Іматинібом або після припинення лікування.

Розуміти її. В.

¹⁰ Біль у м'язово-скелетній системі та пов'язані з нею нездужання частіше спостерігались у пацієнтів з ХМЛ, ніж у пацієнтів із ГІСП.

¹¹ Повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів із запущеним захворюванням, важкими інфекціями, важкою нейтропенією та іншими серйозними супутніми станами.

Відхилення лабораторних показників від норми

Гематологія

У всіх дослідженнях, при ХМЛ мали місце цитопенії, зокрема нейтропенія та тромбоцитопенія, припускаємо, що внаслідок більш високої частоти випадків при високих дозах ≥ 750 мг (дослідження фази I). Однак виникнення цитопеній також чітко залежало від стадії захворювання, частота випадків нейтропеній 3 або 4 ступеня (АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитопеній (кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$) була в 4-6 разів вищою у період бластного кризу та у фазі акселерації (59-64% та 44-63% для нейтропенії та тромбоцитопенії, відповідно) порівняно з вперше діагностованим ХМЛ у хронічній фазі (16,7% нейтропенія та 8,9% тромбоцитопенія). При вперше діагностованій хронічній фазі ХМЛ 4 ступеня нейтропенія (АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалися у 3,6% та $< 1\%$ пацієнтів, відповідно. Середня тривалість нейтропенічного та тромбоцитопенічного епізодів зазвичай коливалась від 2 до 3 тижнів та від 3 до 4 тижнів, відповідно. Зазвичай цими подіями можна управляти або зменшивши дозу, або перервавши лікування імаїнібом, але лише в рідкісних випадках це може призвести до остаточного припинення лікування. У дітей, хворих на ХМЛ, найчастіше спостерігались цитопенія 3 або 4 ступеню, що включає нейтропенію, тромбоцитопенію та анемію. Як правило, вони трапляються протягом перших кількох місяців терапії. У дослідженні за участю пацієнтів з неоперабельним та/або метастатичним ГІСП анемія 3 та 4 ступенів була зареєстрована у 5,4% та 0,7% пацієнтів відповідно, та, ймовірно, вона була пов'язана з шлунково-кишковими або внутрішньопухлинними кровотечами принаймні у деяких з цих пацієнтів. Нейтропенія 3 та 4 ступенів спостерігалася відповідно у 7,5% та 2,7% пацієнтів, а тромбоцитопенія 3 ступеня - у 0,7% пацієнтів. У жодного пацієнта не розвинулася тромбоцитопенія 4 ступеню. Зниження рівня лейкоцитів (лейкоцитів) та кількості нейтрофілів відбувалося переважно протягом перших шести тижнів терапії, а після цього значення залишались відносно стабільними.

Біохімія

У пацієнтів з ХМЛ спостерігалася сильне підвищення рівня трансаміназ ($< 5\%$) або білірубіну ($< 1\%$), якого, як правило, вдавалось уникнути, зменшивши дозу або перервавши прийом препарату (середня тривалість цих епізодів становила приблизно тиждень). Лікування було назавжди припинено через порушення лабораторних показників печінки менш ніж у 1% хворих на ХМЛ. У 6,8% пацієнтів з ГІСП (дослідження B2222) спостерігали підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) 3 або 4 ступеня та у 4,8% - підвищення рівня АСТ (аспартатамінотрансферази) 3 або 4 ступеня. Підвищення рівня білірубіну складало нижче 3%. Були випадки цитолітичного та холестатичного гепатиту та печінкової недостатності; у деяких з них результат був летальним, включаючи одного пацієнта, який отримував високі дози парацетамолу.

Опис вибраних побічних реакцій

Реактивація вірусу гепатиту В

Повідомлялося про реактивацію вірусу гепатиту В у взаємодії з інгібіторами тирозинкінази BCR-ABL. У деяких випадках гостра печінкова недостатність або фульмінантний гепатит призводили до виникнення потреби у трансплантації печінки або до летального результату (див. Розділ 4.4).

Повідомлення про підозру на побічні реакції

Повідомлення про підозру на побічні реакції після надання дозволу на застосування лікарського засобу є важливими. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Звертаємось із проханням до медичних працівників повідомляти про будь-які підозри щодо побічних реакцій через національну систему звітування, як зазначено у Додатку V.

Розділ 4.4

4.9 Передозування

Досвід застосування препарату у дозуваннях, що перевищують рекомендовану терапевтичну дозу, є обмеженим. Про поодинокі випадки передозування іматинібу повідомлялося спонтанно та у літературі. У разі передозування за пацієнтом слід спостерігати та забезпечувати відповідне симптоматичне лікування. Зазвичай результатом у цих випадках було «покращення стану» або «відновлення стану». Події, про які повідомлялося при різних діапазонах доз, є такими:

Дорослі

Від 1200 до 1600 мг препарату (тривалість прийому від 1 до 10 днів): нудота, блювання, діарея, висип, еритема, набряки, втома, м'язові спазми, тромбоцитопенія, панцитопенія, біль у животі, головний біль, зниження апетиту.

Від 1800 до 3200 мг препарату (до 3200 мг на добу протягом 6 днів): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення рівня білірубину, шлунково-кишковий біль. 6400 мг препарату (разова доза): в літературі описано один випадок, коли у пацієнта спостерігалися нудота, блювання, біль у животі, пірексія, набряк обличчя, зниження кількості нейтрофілів, збільшення рівня трансаміназ.

8-10 г препарату (разова доза): повідомлялося про блювання та шлунково-кишковий біль.

Діти

В одного 3-річного хлопчика, який одноразово прийняв 400 мг препарату, спостерігалися блювання, діарея та анорексія, а в іншого 3-річного хлопчика, який одноразово прийняв 980 мг препарату, спостерігалися зниження кількості лейкоцитів та діарея. У разі передозування за пацієнтом слід спостерігати та забезпечити відповідне підтримувальне лікування.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: протипухлинні засоби, інгібітор протеїнкінази, код АТХ: L01EA01

Механізм дії

Іматиніб – це маломолекулярний інгібітор протеїн-тирозин кінази, що сильно пригнічує активність тирозинкінази (ТК) BCR-ABL, а також декількох рецепторних ТК: Kit - рецептора фактора росту стовбурових клітин (ФСР), кодованого як c-Kit прото-онкоген, рецепторів домену дискоїдину (DDR1 та DDR2), рецептора фактору, що стимулює колоноутворення (CSF-1R), та рецепторів тромбоцитарного фактору росту альфа і бета (PDGFR-alpha та PDGFR-beta). Іматиніб також може пригнічувати клітинні події, спричинені активацією цих рецепторних кіназ.

Фармакодинамічний вплив

Іматиніб є інгібітором протеїн-тирозин кінази, що сильно пригнічує активність тирозинкінази BCR-ABL на рівнях *in vitro*, клітин та *in vivo*. Сполука вибірково пригнічує проліферацію та індукує апоптоз у лініях позитивних клітин BCR-ABL, а також у свіжих лейкомічних клітинах хворих на ХМЛ з наявністю філадельфійської хромосоми та хворих на гостру лімфобластну лейкемію (ГЛЛ).

In vivo на тваринах-моделях сполука проявляє протипухлинну активність у якості окремого агента з використанням позитивних BCR-ABL пухлинних клітин.

Іматиніб також є інгібітором рецепторних тирозинкіназ для тромбоцитарного фактора росту (ТФР) - PDGF-R, та пригнічує клітинні події, спричинені ТФР. Конститутивна активація рецептора ТФР або протеїн-тирозин кіназ ABL внаслідок злиття з різноманітними білками-партнерами або конститутивного продукування ТФР були причетними до патогенезу МДЗ/МПЗ, ГЕС/ХЕЛ та ВДФС. Іматиніб пригнічує передачу сигналів та проліферацію клітин, обумовлену некерованою активністю рецепторів ТФР та ABL-кінази.

Клінічні дослідження щодо хронічного мієлоїдного лейкозу

Дані про ефективність іматинібу базуються на загальних показниках гематологічної та цитогенетичної відповіді та показниках виживання без прогресування захворювання.

Ремісія 7.7.18

За винятком вперше діагностованої хронічної фази ХМЛ, не існує контрольованих досліджень, що демонстрували б клінічну користь, наприклад, покращення симптомів, пов'язаних із захворюваннями, або збільшення показників виживаності.

За участю пацієнтів з позитивним (Ph+) ХМЛ з наявністю філадельфійської хромосоми із запущеною фазою акселерації або бластного кризу, з іншими позитивними лейкеміями або ХМЛ у хронічній фазі, які не отримували попереднього лікування альфа-інтерфероном (ІФ), було проведено три великих міжнародних відкритих неконтрольованих дослідження фази ІІ. За участю пацієнтів з вперше діагностованим Ph+ ХМЛ було проведено одне велике міжнародне відкрите багаторандомізоване дослідження фази ІІІ. Крім того, діти та підлітки проходили лікування у двох дослідженнях фази І та фази ІІ. В усіх клінічних дослідженнях 38-40% пацієнтів мали вік > 60 років та 10-12% пацієнтів - старше 70 років.

Вперше діагностована хронічна фаза

У цьому дослідженні фази ІІІ у дорослих порівнювалось лікування або лише препаратом Іматиніб Аккорд, або комбінацією альфа-інтерферону (ІФ) з цитарабіном (Ага-С).

Пацієнтів, які демонстрували відсутність відповіді (відсутність повної гематологічної відповіді (ПГВ) через 6 місяців, підвищення рівня лейкоцитів, відсутність великої цитогенетичної відповіді (ВЦВ) через 24 місяці), втрату відповіді (втрату ПГВ або ВЦВ) чи серйозну непереносимість препаратів, було переведено в групу альтернативного лікування.

В групі, де пацієнти отримували препарат Іматиніб Аккорд, вони приймали 400 мг цього препарату на добу. У групі, де пацієнти приймали ІФ, їм вводили 5 мМОд ІФ/м²/на добу підшкірно у поєднанні з 20 мг Ага-С/м²/на добу упродовж 10 днів/місяць.

Всього випадковим чином було обрано 1106 пацієнтів, по 553 у кожній групі. Базові характеристики пацієнтів в обох групах було добре збалансовано. Середній вік становив 51 рік (діапазон 18-70 років), 21,9% пацієнтів ≥ 60 років. Чоловіків було 59%, а жінок - 41%; 89,9% білошкірих та 4,7% чорношкірих пацієнтів. Через сім років після прийому останнього пацієнта середня тривалість першочергової терапії складала 82 та 8 місяців, відповідно, в групах, де пацієнти приймали Іматиніб Аккорд та ІФ. Середня тривалість терапії другої лінії препаратом Іматиніб Аккорд складала 64 місяці. Загалом серед пацієнтів, які отримували Іматиніб Аккорд під час першочергової терапії, середньодобова доза становила 406 ± 76 мг. Основним кінцевим показником ефективності дослідження було виживання без прогресування захворювання. Прогресією вважали будь-яку з наступних подій: прогресування до настання фази акселерації або бластного кризу, смерть, втрата ПГВ або ВЦВ, або у пацієнтів, які не демонстрували ПГВ, - підвищення рівня лейкоцитів, незважаючи на належне терапевтичне лікування.

Велика цитогенетична відповідь, гематологічна відповідь, молекулярна відповідь (оцінка мінімальних залишкових явищ захворювання), час до настання фази акселерації або бластного кризу та виживання були основними вторинними кінцевими показниками.

Дані щодо показників відповіді наведені в Таблиці 2.

Таблиця 2. Показники відповіді під час проведення дослідження за участю пацієнтів з вперше діагностованим ХМЛ (дані за 84 місяці)

| Найкращі показники відповіді | Іматиніб к = 553 | Альфа-інтерферон + Цитарабін к = 553 |
|---|---|---|
| Гематологічна відповідь частота відповіді ПГВ, кількість (%) [95% ДІ] | 534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%] | 313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%] |
| Цитогенетична відповідь частота відповіді ВЦВ, кількість (%) [95% ДІ] Повна ЦВ, кількість (%) Часткова ЦВ, кількість (%) | 490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%] 456 (82,5%)* 34 (6,1%) | 129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%] 64 (11,6%)* 65 (11,8%) |
| Молекулярна відповідь** Велика відповідь через 12 місяців (%) Велика відповідь через 24 місяці (%) Велика відповідь через 84 місяці (%) | 153/305 = 50,2% 73/104 = 70,2% 102/116 = 87,9% | 8/83 = 9,6% 3/12 = 25% 3/4 = 75% |

Розроблено 7.11.18

* $p < 0,001$, точний тест Фішера

**значення молекулярної відповіді у відсотках засновані на наявних зразках

Критерії гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджуються через ≥ 4 тижні):

АКЛ $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/\text{л}$, мієлоцити + метамієлоцити $< 5\%$ в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли $< 20\%$, відсутність екстремедулярних процесів

Критерії цитогенетичної відповіді: повна (0% Ph+ метафази), часткова (1-35%), незначна (36-65%) або мінімальна (66-95%). Велика відповідь (0-35%) включає як повну так і часткову відповіді.

Критерії великої молекулярної відповіді: при зменшенні в периферичній крові на ≥ 3 логарифми у кількості транскриптів BCR-ABL (вимірюються кількісним аналізом ПЛР зворотної транскриптази в режимі реального часу) за стандартизованим початковим рівнем.

Показники повної гематологічної відповіді, великої цитогенетичної відповіді та повної цитогенетичної відповіді на першочергове лікування оцінювались з використанням підходу Каплана-Мейєра, при цьому, станом на дату останнього розгляду, дані про відсутність відповіді було цензуровано. За даними цього підходу, прогнозований кумулятивний коефіцієнт відповіді на першочергове лікування препаратом Іматиніб Аккорд від 12 місяців терапії до 84 місяців терапії покращився наступним чином: ПГВ з 96,4% до 98,4% та ПЦВ з 69,5% до 87,2%, відповідно. За 7 років спостереження було 93 (16,8%) випадки прогресування в групі, де пацієнти приймали Іматиніб Аккорд: 37 (6,7%), що включали прогресування до настання фази акселерації/ бластного кризу, 31 (5,6%) втрату ВЦВ, 15 (2,7%), втрату ПГВ або збільшення рівня лейкоцитів та 10 (1,8%) смертей, не пов'язаних з ХМЛ. На відміну від цього, у групі, де пацієнти приймали ІФ + Ага-С було 165 (29,8%) подій, із них 130 - під час першочергового лікування ІФ + Ага-С. Орієнтовна кількість пацієнтів, у яких не спостерігалось прогресування захворювання до настання фази акселерації або бластного кризу через 84 місяці, була значно вищою в групі, де пацієнти приймали препарат Іматиніб Аккорд, порівняно з групою, де приймали ІФ (92,5% порівняно з 85,1%, $p < 0,001$). Щорічний темп прогресування до настання фази акселерації або бластного кризу зменшувався з часом терапії і на четвертому та п'ятому роках становив менше 1% щорічно. Орієнтовний показник виживання без прогресування захворювання через 84 місяці становив 81,2% у групі, де пацієнти приймали Іматиніб Аккорд, та 60,6% у контрольній групі ($p < 0,001$). Щорічні темпи прогресування будь-якого типу в групі прийому препарату Іматиніб Аккорд також з часом зменшувались. Загалом 71 (12,8%) та 85 (15,4%) пацієнтів померли, відповідно, в групах прийому препарату Іматиніб Аккорд та ІФ + Ага-С. Через 84 місяці показник оціночної загальної виживаності становив 86,4% (83, 90) порівняно з 83,3% (80, 87) у групах прийому Іматиніб Аккорд та ІФ + Ага-С, відповідно ($p = 0,073$, логранговий критерій). На цю кінцеву точку, що визначається часом до настання події, сильно впливає високий перехресний коефіцієнт від ІФ + Ага-С до Іматиніб Аккорд. Вплив лікування іматинібом на виживаність у хронічній фазі вперше діагностованого ХМЛ додатково вивчали під час ретроспективного аналізу вищезгаданих даних щодо препарату Іматиніб Аккорд з первинними даними іншого дослідження фази III з використанням ІФ + Ага-С (кількість = 325) з ідентичним режимом. У цьому ретроспективному аналізі було продемонстровано перевагу препарату Іматиніб Аккорд над ІФ + Ага-С по відношенню до загальної виживаності ($p < 0,001$); протягом 42 місяців померло 47 (8,5%) пацієнтів з групи прийому іматиніб та 63 (19,4%) пацієнти з групи прийому ІФ + Ага-С. Показники цитогенетичної відповіді та молекулярної відповіді мали чіткий вплив на віддалені результати у пацієнтів, які отримували іматиніб. Тоді як приблизно 96% (93%) пацієнтів з ПЦВ (ЧЦВ) через 12 місяців не мали прогресування до настання фази акселерації/бластного кризу через 84 місяці, лише 81% пацієнтів без ВЦВ через 12 місяців не мали прогресування до запущеного стану ХМЛ через 84 місяці ($p < 0,001$ загалом, $p = 0,25$ між ПЦВ та ЧЦВ). Для пацієнтів із зменшенням транскриптів BCR-ABL принаймні на 3 логарифми через 12 місяців ймовірність не мати прогресування до настання фази акселерації/бластного кризу становила 99% через 84 місяці. Подібні висновки було зроблено на основі 18-місячного аналізу результатів лікування. У цьому дослідженні дозволялося збільшити дозу з 400 мг на добу до 600 мг на добу, потім з 600 мг на добу до 800 мг на добу. Після 42 місяців спостереження 11 пацієнтів зазнали підтвердженої втрати своєї цитогенетичної відповіді (протягом 4 тижнів). З цих 11 пацієнтів 4 пацієнти приймали до 800 мг препарату на добу, 2 з них відновили цитогенетичну відповідь (1 часткову і 1 повну, останній також досяг молекулярної відповіді), тоді як з 7 пацієнтів, яким дозу не було збільшено,

лише один отримав повну цитогенетичну відповідь. Відсоток деяких побічних реакцій був вищим у 40 пацієнтів, яким дозу збільшили до 800 мг на добу порівняно з кількістю пацієнтів до збільшення дози (кількість = 551). Найчастішими побічними реакціями були: шлунково-кишкові кровотечі, кон'юнктивіт та підвищення рівня трансаміназ або білірубіну. Про інші побічні реакції повідомлялося з меншою або аналогічною частотою.

Хронічна фаза, неефективність інтерферону

532 дорослих пацієнтів отримували лікування у початковій дозі 400 мг. Пацієнтів розподілили за трьома основними категоріями: гематологічна недостатність (29%), цитогенетична недостатність (35%) або непереносимість інтерферону (36%). Пацієнти в середньому мали 14 місяців попередньої терапії ІФ у дозах $\geq 25 \times 10^6$ МОД/тиждень, і всі знаходились у пізній хронічній фазі, середній час від постановки діагнозу становив 32 місяці. Основною змінною ефективності дослідження була швидкість основної цитогенетичної відповіді (повна плюс часткова відповідь, від 0 до 35% Ph + метафази в кістковому мозку).

У цьому дослідженні 65% пацієнтів досягли великої цитогенетичної відповіді, яка була повною у 53% (підтверджено 43%) пацієнтів (Таблиця 3). Повної гематологічної відповіді досягли 95% пацієнтів.

Фаза акселерації

Участь брали 235 дорослих пацієнтів у фазі акселерації захворювання. Перші 77 пацієнтів розпочали прийом препарату з 400 мг, згодом протокол було змінено на більш високі дози, а решта 158 пацієнтів почали прийом препарату з 600 мг.

Основною змінною ефективності була швидкість гематологічної відповіді, про яку повідомляли або як про повну гематологічну відповідь і відсутність лейкемії (тобто відсутність бластів у кістковому мозку та крові, але без повного відновлення периферичної крові як у випадку з повною відповіддю), або як про повернення до хронічної фази ХМЛ. Підтвержену гематологічну відповідь було досягнуто у 71,5% пацієнтів (див. Таблицю 3). Важливо, що 27,7% пацієнтів також досягли великої цитогенетичної відповіді, яка була повною у 20,4% (підтверджено у 16%) пацієнтів. Для пацієнтів, які отримували 600 мг препарату, поточна оцінка середнього показника виживання без прогресування та загальної виживаності становили 22,9 та 42,5 місяця, відповідно.

Бластний криз мієлоїдного типу

Для участі у дослідженні обрали 260 хворих з бластним мієлоїдним кризом. 95 (37%) попередньо проходили хіміотерапію з метою лікування або фази акселерації, або бластного кризу («попередньо проліковані пацієнти»), тоді як 165 (63%) не проходили хіміотерапію («неліковані пацієнти»). Перші 37 пацієнтів розпочали прийом препарату з 400 мг, згодом протокол було змінено на більш високі дози, а решта 223 пацієнти почали прийом препарату з 600 мг. Основною змінною ефективності була швидкість гематологічної відповіді, про яку повідомляли або як про повну гематологічну відповідь, відсутність ознак лейкемії, або як про повернення до хронічної фази ХМЛ, застосовуючи ті самі критерії, що і в дослідженні фази акселерації. У цьому дослідженні 31% пацієнтів досягли гематологічної відповіді (36% пацієнтів, які раніше не лікувались, і 22% пацієнтів, які раніше отримували лікування). Частота відповіді також була вищою у пацієнтів, які отримували 600 мг препарату (33%), порівняно з пацієнтами, які отримували 400 мг препарату (16%, $p = 0,0220$). Поточна оцінка медіани виживаності нелікованих та попередньо пролікованих пацієнтів становила 7,7 та 4,7 місяця, відповідно.

Бластний криз лімфоїдного типу

Обмежена кількість пацієнтів брала участь у дослідженнях фази І (кількість = 10). Частота гематологічної відповіді становила 70% при тривалості 2-3 місяці.

Таблиця 3. Показники відповіді під час проведення дослідження за участю дорослих з ХМЛ

| | Дослідження 0110 Дані за 37 місяців Хронічна фаза, неефективність ІФ ($n = 532$) | Дослідження 0109 Дані за 40,5 місяців Фаза акселерації ($n = 235$) | Дослідження 0102 Дані за 38 місяців Бластний криз мієлоїдного типу ($n = 260$) |
|--------------------------------------|--|---|--|
| Гематологічна відповідь ¹ | 95% (92,3-96,3) | % пацієнтів (ДІ _{95%}) 71% (65,3-77,2) | 31% (25,2-36,8) |

Результат РВ

| | | | |
|---|--------------------------|-------------------------|-----------------------|
| Повна гематологічна відповідь (ПГВ) | 95% | 42% | 8% |
| Відсутність доказів наявності лейкемії (ВДЛ) | не застосовно | 12% | 5% |
| Повернення до хронічної фази (ПХФ) | не застосовно | 17% | 18% |
| Велика цитогенетична відповідь² | | | |
| Повна (Підтверджена ³) [95% ДП] | 65% (61,2-69,5) 53% | 28% (22,0-33,9) 20% | 15% (11,2-20,4) 7% |
| Часткова | (43%) [38,6-47,2] 12% | (16%) [11,3-21,0] 7% | (2%) [0,6-4,4] 8% |

¹**Критерії гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджуються через ≥ 4 тижні):**

ПГВ: дослідження 0110 [АКЛ $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/\text{л}$, мієлоцити + метамієлоцити $< 5\%$ в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли $< 20\%$, відсутність екстрамедулярних процесів] та дослідження 0102 і 0109 [АКЛ $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, відсутність бластів в крові, бласти в КМ $< 5\%$ та відсутність екстра медулярного захворювання]

ВДЛ: ті самі критерії, що й для ПГВ, але АКЛ $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ (лише для досліджень 0102 та 0109)

ПХФ $< 15\%$ бластів в КМ та ПК, $< 30\%$ бласти + промієлоцити в КМ та ПК, $< 20\%$ базофілів в ПК, відсутність екстрамедулярних захворювань, крім селезінки та печінки (лише для досліджень 0102 та 0109).

КМ - кістковий мозок, ПК - периферична кров

²**Критерії цитогенетичної відповіді: велика відповідь поєднує як повну, так і часткову відповідь: повна (0% Ph + метафази), часткова (1-35%)**

³Повна цитогенетична відповідь підтверджена другою цитогенетичною оцінкою кісткового мозку, проведеною принаймні через місяць після початкового дослідження кісткового мозку.

Визначити

Діти

Загалом 26 дітей віком < 18 років з хронічною фазою ХМЛ ($n = 11$) або з ХМЛ у період бластного кризу чи з гострими лейкеміями Ph+ ($n = 15$) було залучено до участі у дослідженні фази I зі збільшенням дози. Це були пацієнти, які попередньо отримали серйозне лікування: 46% зазнали трансплантації кісткового мозку, а 73% - пройшли хіміотерапію з використанням багатьох препаратів. Пацієнтів лікували іматинібом у дозуваннях 260 мг/м²/на добу ($n = 5$), 340 мг/м²/на добу ($n = 9$), 440 мг/м²/на добу ($n = 7$) та 570 мг/м²/на добу ($n = 5$). З 9 пацієнтів з хронічною фазою ХМЛ та наявними цитогенетичними даними, 4 (44%) та 3 (33%) досягли повної та часткової цитогенетичної відповіді, відповідно, з показником ВЦВ 77%.

Загалом 51 дитину з вперше діагностованим та нелікованим ХМЛ у хронічній фазі було залучено до участі у відкритому багатоцентровому одногруповому дослідженні фази II. Пацієнтів лікували іматинібом у дозуванні 340 мг/м²/на добу без перерв за умови відсутності токсичності, що вимагає зменшення дози. Лікування іматинібом викликало швидку реакцію у хворих дітей з вперше діагностованим ХМЛ з ПГВ 78% після 8 тижнів терапії. Високий рівень ПГВ супроводжувався розвитком повної цитогенетичної відповіді (ПЦВ) у 65% пацієнтів, що співставно з результатами у дорослих. Крім того, часткова цитогенетична відповідь (ЧЦВ) спостерігалася у 16% з показником ВЦВ 81%. Більшість пацієнтів, які досягли ПЦВ, мали ПЦВ між 3 та 10 місяцями з медіаною часу до відповіді, за оцінкою Каплана-Мейєра, - 5,6 місяця.

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилось від обов'язку представляти результати досліджень щодо застосування препарату Іматиніб Аккорд у всіх підгрупах дитячого віку з наявністю філадельфійської хромосоми (транс локація BCR-ABL) з позитивним хронічним мієлоїдним лейкозом (див. інформацію про використання препарату в педіатрії у Розділі 4.2).

Клінічні дослідження щодо позитивної (Ph+) гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ)*Вперше діагностована Ph+ ГЛЛ*

У контрольованому дослідженні (ADE10) застосування іматиніб у порівнянні з хіміотерапією у 55 пацієнтів з вперше діагностованим захворюванням у віці 55 років і старше, препарат Іматиніб Аккорд, що застосовувався в якості єдиного лікувального засобу, викликав значно вищий рівень повної гематологічної відповіді, ніж хіміотерапія (96,3% порівняно з 50%; $p = 0,0001$). Коли рятувальну терапію іматинібом призначали пацієнтам, які не реагували або погано реагували на хіміотерапію, це призвело до того, що 9 пацієнтів (81,8%) з 11 досягли повної гематологічної відповіді. Цей клінічний ефект був пов'язаний зі зменшенням транскриптів BCR-ABL у пацієнтів, які отримували іматиніб, у порівнянні з пацієнтами з групи хіміотерапії, через 2 тижні терапії ($p = 0,02$). Усі пацієнти отримували препарат Іматиніб Аккорд та консолідуочу хіміотерапію (див. Таблицю 3), і рівні транскриптів BCR-ABL через 8 тижнів були однаковими в обох групах. Як і очікувалося на основі плану дослідження, різниці в тривалості ремісії, виживання без рецидивів захворювання та показниках загальної виживаності не спостерігалось, хоча пацієнти з повною молекулярною відповіддю та мінімальними залишковими явищами захворювання мали кращий результат з точки зору тривалості ремісії ($p = 0,01$) та виживання без рецидивів ($p = 0,02$). Результати, що спостерігались у 211 пацієнтів з вперше діагностованою Ph+ ГЛЛ у чотирьох неконтрольованих клінічних дослідженнях (AAU02, ADE04, AJP01 та AUS01), узгоджуються з результатами, описаними вище. Прийом препарату Іматиніб Аккорд у поєднанні з хіміотерапією (див. Таблицю 3) призвів до повної гематологічної відповіді 93% (147 зі 158 пацієнтів, які підходили для оцінювання) і до великої цитогенетичної відповіді 90% (19 з 21 пацієнта, які підходили для оцінювання). Частота випадків повної молекулярної відповіді становила 48% (49 зі 102 пацієнтів, які підходили для оцінювання). У двох дослідженнях (AJP01 та AUS01) показники виживання без рецидивів (ВБР) та загальної виживаності (ЗВ) постійно перевищували 1 рік і перевершували історичні контрольні дані (ВБР $p < 0,001$; ЗВ $p < 0,0001$).

Таблиця 4. Програми хіміотерапії у поєднанні з прийомом іматиніб

| | |
|-------------------|---|
| Дослідження ADE10 | |
| Доклінічна стадія | DEX 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; CP 200 мг/ м ² в/в, дні 3, 4, 5; MTX 12 мг інтратекально, день 1 |
| Індукція ремісії | DEX 10 мг/м ² перорально, дні 6-7, 13-16; VCR 1 мг в/в, дні 7, 14; |

Результат 2.2. Ph

| | |
|---|--|
| | IDA 8 мг/м ² в/в (0.5 год.), дні 7, 8, 14, 15; CP 500 мг/м ² в/в (1 год.), день 1; Ara-C 60 мг/м ² в/в, дні 22-25, 29-32 |
| Консолідуюча терапія I, III, V | MTX 500 мг/м ² в/в (24 год.), дні 1, 15; 6-MP 25 мг/м ² перорально, дні 1-20 |
| Консолідуюча терапія II, IV | Ara-C 75 мг/м ² в/в (1 год.), дні 1-5; VM26 60 мг/м ² в/в (1 год.), дні 1-5 |
| Дослідження AAU02 | |
| Індукційна терапія (вперше діагностована Ph+ ГЛЛ) | Даунорубіцин 30 мг/м ² в/в, дні 1-3, 15-16; VCR 2 мг загальної дози в/в, дні 1, 8, 15, 22; CP 750 мг/м ² в/в, дні 1, 8; Преднізон 60 мг/м ² перорально, дні 1-7, 15-21; IDA 9 мг/м ² перорально, дні 1-28; MTX 15 мг інтратекально, дні 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 мг інтратекально, дні 1, 8, 15, 22; Метилпреднізолон 40 мг інтратекально, дні 1, 8, 15, 22 |
| Консолідуюча терапія (вперше діагностована Ph+ ГЛЛ) | Ara-C 1,000 мг/м ² /12 год. в/в (3 год.), дні 1-4; Мітоксантрон 10 мг/м ² в/в, дні 3-5; MTX 15 мг інтратекально, день 1; Метилпреднізолон 40 мг інтратекально, день 1 |
| Дослідження ADE04 | |
| Доклінічна стадія | DEX 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; CP 200 мг/м ² в/в, дні 3-5; MTX 15 мг інтратекально, день 1 |
| Індукційна терапія I | DEX 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; VCR 2 мг в/в, дні 6, 13, 20; Даунорубіцин 45 мг/м ² в/в, дні 6-7, 13-14 |
| Індукційна терапія II | CP 1 г/м ² в/в (1 год.), дні 26, 46; Ara-C 75 мг/м ² в/в (1 год.), дні 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 мг/м ² перорально, дні 26-46 |
| Консолідуюча терапія | DEX 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; Віндезин 3 мг/м ² в/в, день 1; MTX 1,5 г/м ² в/в (24 год.), день 1; Етопозид 250 мг/м ² в/в (1 год.), дні 4-5; Ara-C 2 x 2 г/м ² в/в (3 год., кожні 12 год.), день 5 |
| Дослідження AJP01 | |
| Індукційна терапія | CP 1.2 г/м ² в/в (3 год.), день 1; Даунорубіцин 60 мг/м ² в/в (1 год.), дні 1-3; Вінкрестин 1,3 мг/м ² в/в, дні 1, 8, 15, 21; Преднізолон 60 мг/м ² /на добу перорально |
| Консолідуюча терапія | Альтернативний курс хіміотерапії: MTX 1 г/м ² в/в (24 год.), день 1 та Ara-C 2 г/м ² в/в (кожні 12 год.), дні 2-3, протягом 4 циклів |
| Підтримуюча терапія | VCR 1,3 г/м ² в/в, день 1; Преднізолон 60 мг/м ² перорально, дні 1-5 |
| Дослідження AUS01 | |
| Індукційно-консолідуюча терапія | Програма Нурер-CVAD: CP 300 мг/м ² в/в (3 год., кожні 12 год.), дні 1-3; Вінкрестин 2 мг в/в, дні 4, 11; Доксорубіцин 50 мг/м в/в (24 год.), день 4; DEX 40 мг/на добу, дні 1-4 та 11-14, чергуючи з MTX 1 г/м ² в/в (24 год.), день 1, Ara-C 1 г/м ² в/в (2 год., кожні 12 год.), дні 2-3 (усього 8 курсів) |
| Підтримуюча терапія | VCR 2 мг в/в щомісяця упродовж 13 місяців; Преднізолон 200 мг перорально, 5 днів на місяць упродовж 13 місяців |

Світлана 77

Всі програми лікування з метою захисту ЦНС включають призначення стероїдів. Ага-С - цитозин арабінозид; СР - циклофосфамід; DEX - дексаметазон; МТХ - метотрексат; 6-МР - 6-меркаптопурин VM26 - теніпозид; VCR - вінкристин; IDA - ідарубіцин; в/в - внутрішньовенно

Діти

У дослідженні I2301 загалом 93 пацієнтів дитячого, підліткового та молодшого дорослого віку (від 1 до 22 років) з Ph + ГЛЛ було залучено до участі у відкритому багатоцентровому нерандомізованому дослідженні послідовних когорт фази III. Пацієнти отримували лікування препаратом Іматиніб Аккорд (340 мг/м²/на добу) у поєднанні з інтенсивною хімотерапією після проведення індукційної терапії. Іматиніб вводили з перервами в когортах 1-5 зі збільшенням тривалості та більш раннім початком прийому іматинібу від когорти до когорти; когорта 1 (з найменшою інтенсивністю) і когорта 5 (з найбільшою інтенсивністю) прийому іматинібу (найдовша тривалість у днів при безперервному щоденному дозуванні іматинібу під час перших курсів хімотерапії). Безперервний щоденний вплив іматинібу на початку курсу лікування у поєднанні з хімотерапією у пацієнтів когорти 5 (к = 50), які отримували стандартну хімотерапію без іматинібу (69,6% порівняно з 31,6%, відповідно), покращив показник безпідійної виживаності за 4 роки порівняно з історичними контрольними даними (к = 120). За оцінками, загальна виживаність за 4 роки серед пацієнтів когорти 5 становила 83,6% порівняно з 44,8% за історичними контрольними даними. 20 з 50 (40%) пацієнтів з когорти 5 зазнали трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин.

Таблиця 5. Програми хімотерапії у поєднанні з прийомом іматинібу у дослідженні I2301

| | |
|--|---|
| Консолідуюча терапія, блок 1 (3 тижні) | VP-16 100 мг/м ² /на добу в/в, дні 1-5 Іфосфамід 1,8 г/м ² /на добу в/в, дні 1-5 MESNA 360 мг/м ² /доза кожні 3 год. x 8 доз/на добу в/в, дні 1-5 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 6-15 або доки АКН > 1500 після макс. зниження Метотрексат інтратекально (з урахуванням віку), ТІЛЬКИ день 1 Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку): день 8, 15 |
| Консолідуюча терапія, блок 2 (3 тижні) | Метотрексат 5 г/м ² за 24 год. в/в, день 1 Лейковорин 75 мг/м ² за 36 год. в/в; 15 мг/м ² в/в або перорально кожні 6 год. x 6 доз ііі, дні 2 і 3 Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), день 1 ARA-C 3 г/м ² /доза кожні 12 год. x 4 в/в, дні 2 і 3 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 4-13 або доки АКН > 1500 після макс. зниження |
| Реіндукційна терапія, блок 1 (3 тижні) | VCR 1,5 мг/м ² /на добу в/в, дні 1, 8 і 15 DAUN 45 мг/м ² /на добу одноразово в/в, дні 1 і 2 СРМ 250 мг/м ² /доза кожні 12 год. x 4 дози в/в, дні 3 і 4 PEG-ASP 2500 МОд/м ² в/м, день 4 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 5-14 або доки АКН > 1500 після макс. зниження Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), дні 1 і 15 DEX 6 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-7 та 15-21 |
| Посилена терапія, блок 1 (9 тижнів) | Метотрексат 5 г/м ² за 24 год. в/в, дні 1 і 15 Лейковорин 75 мг/м ² за 36 год. в/в; 15 мг/м ² в/в або перорально кожні 6 год. x 6 доз ііі, дні 2, 3, 16, і 17 Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), дні 1 і 22 VP-16 100 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 СРМ 300 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 MESNA 150 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 27-36 або доки АКН > 1500 після макс. зниження |

СРМ
Радіолог 77

| | |
|---|--|
| | ARA-C 3 г/м ² кожні 12 год. в/в, дні 43, 44 L-ASP 6000 МОд/м ² в/м, день 44 |
| Реіндукційна терапія, блок 2 (3 тижні) | VCR 1,5 мг/м ² /на добу в/в, дні 1, 8 і 15 DAUN 45 мг/м ² /на добу одноразово в/в, дні 1 і 2 CPM 250 мг/м ² /доза кожні 12 год x 4 дози в/в, дні 3 і 4 PEG-ASP 2500 МОд/м ² в/м, день 4 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 5-14 або доки АКН > 1500 після макс. зниження Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), дні 1 і 15 DEX 6 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-7 і 15-21 |
| Інтенсивна терапія, блок 2 (9 тижнів) | Метотрексат 5 г/м ² за 24 год. в/в, дні 1 і 15 Лейковорин 75 мг/м ² за 36 год. в/в; 15 мг/м ² в/в або перорально кожні 6 год. x 6 доз ііі, дні 2, 3, 16, і 17 Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), дні 1 і 22 VP-16 100 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 CPM 300 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 MESNA 150 мг/м ² /на добу в/в, дні 22-26 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 27-36 або доки АКН > 1500 після макс. зниження ARA-C 3 г/м ² кожні 12 год. в/в, дні 43, 44 L-ASP 6000 МОд/м ² в/м, день 44 |
| Підтримуюча терапія (цикли по 8 тижнів) Цикли 1-4 | MTX 5 г/м ² за 24 год. в/в, день 1 Лейковорин 75 мг/м ² за 36 год в/в; 15 мг/м ² в/в або перорально кожні 6 год. x 6 доз ііі, дні 2 і 3 Потрійна (метотрексат/гідрокортизон/цитарабін) інтратекальна терапія (з урахуванням віку), дні 1, 29 VCR 1,5 мг/м ² в/в, дні 1, 29 DEX 6 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-5; 29-33 6-MP 75 мг/м ² /на добу перорально, дні 8-28 Метотрексат 20 мг/м ² /на тиждень перорально, дні 8, 15, 22 VP-16 100 мг/м ² в/в, дні 29-33 CPM 300 мг/м ² в/в, дні 29-33 MESNA в/в, дні 29-33 G-CSF 5 мкг/кг підшкірно, дні 34-43 |
| Підтримуюча терапія (цикли по 8 тижнів) Цикл 5 | Краніальне опромінення (лише блок 5) 8 фракцій по 12 Гр для всіх пацієнтів, які на момент постановки діагнозу мають CNS1 та CNS2 10 фракцій по 18 Гр для пацієнтів, які на момент постановки діагнозу мають CNS3 VCR 1,5 мг/м ² /на добу в/в, дні 1, 29 DEX 6 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-5; 29-33 6-MP 75 мг/м ² /на добу перорально, дні 11-56 (утриматись від прийому 6-MP протягом 6-10 днів краніального опромінення, починаючи з дня 1 циклу 5. Почати прийом 6-MP на 1-й день після завершення краніального опромінення) Метотрексат 20 мг/м ² /на тиждень перорально, дні days 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Підтримуюча терапія (цикли по 8 тижнів) Цикли 6-12 | VCR 1,5 мг/м ² /на добу в/в, дні 1, 29 DEX 6 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-5; 29-33 6-MP 75 мг/м ² /на добу перорально, дні 1-56 Метотрексат 20 мг/м ² /на тиждень перорально, дні 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| G-CSF - фактор стимулювання колонії гранулоцитів, VP-16 - етопозид, MTX - метотрексат, в/в - внутрішньовенно, в/м - внутрішньом'язово, ARA-C - цитарабін, CPM - циклофосфамід, VCR - вінкрисин, DEX - дексаметазон, DAUN - даунорубіцин, 6-MP - 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP - | |

Савченко І.І.

L-аспарагіназа, PEG-ASP – PEG-аспарагіназа, MESNA - 2-меркаптоетансульфонат натрію, ііі - або доки рівень MTX < 0,1 мкМ, Гр – Грей.

Дослідження АІТ07 - багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження фази ІІ/ІІІ, яке включало 128 пацієнтів (від 1 до < 18 років), які отримували іматиніб у поєднанні з хіміотерапією. Дані про безпечність, схоже, відповідають профілю безпечності іматинібу у пацієнтів з Ph + ГЛЛ.

Рецидивуюча/резистентна Ph + ГЛЛ

Коли іматиніб застосовували як єдиний терапевтичний засіб у пацієнтів із рецидивуючою/резистентною формою Ph + ГЛЛ, виявилось, що у 53 із 411 пацієнтів, які підходили для оцінювання, частота гематологічної відповіді становила 30% (9% повна) та частота великої цитогенетичної відповіді - 23%. (Варто зазначити, що з 411 пацієнтів 353 проходили лікування за програмою розширеного доступу без збору даних про первинну імунну відповідь). Медіана часу до прогресування у всіх 411 пацієнтів з рецидивуючою/резистентною Ph + ГЛЛ становила від 2,6 до 3,1 місяця, а середня загальна виживаність 401 пацієнта, які підходили для оцінювання, становила від 4,9 до 9 місяців. Дані при повторному аналізі, що включав лише пацієнтів у віці 55 або старше, були аналогічними.

Клінічні дослідження щодо мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань

Досвід застосування іматинібу щодо вказаних захворювань є дуже обмеженим і базується на показниках гематологічної та цитогенетичної відповіді. Немає контрольованих досліджень, що демонстрували б клінічну користь або збільшення показників виживаності. Одне відкрите багатоцентрове клінічне випробування фази ІІ (дослідження В2225) було проведене для тестування іматинібу у різних групах пацієнтів, які страждають на захворювання, що загрожують життю, і пов'язані з протеїн-тирозин кіназами ABL, Kit або PDGFR. Участь у дослідженні брали 7 пацієнтів з МДЗ/МПЗ, які приймали іматиніб у дозуванні 400 мг на добу. Три пацієнти мали повну гематологічну відповідь (ПГВ), а один пацієнт - часткову гематологічну відповідь (ЧГВ). На момент первинного аналізу у трьох із чотирьох пацієнтів із виявленими перебудовами генів PDGFR розвинулася гематологічна відповідь (2 ПГВ та 1 ЧГВ). Вік цих пацієнтів коливався від 20 до 72 років.

Дослідження з метою спостереження (L2401) було проведено для збору даних про безпечність та ефективність препарату у пацієнтів, які страждали на мієлопроліферативні новоутворення з перебудовою PDGFR- β та отримували лікування препаратом Іматиніб Аккорд. 23 пацієнти, зареєстровані у дослідженні, отримували іматиніб у середній добовій дозі 264 мг (діапазон від 100 до 400 мг) протягом, у середньому, 7,2 років (діапазон від 0,1 до 12,7 року). Внаслідок характеру цього дослідження, дані гематологічної, цитогенетичної та молекулярної оцінки були доступні для 22, 9 та 17 з 23 зареєстрованих пацієнтів, відповідно. Якщо зробити припущення, що пацієнти щодо яких дані відсутні не демонстрували відповіді, ПГВ спостерігалася у 20 з 23 (87%) пацієнтів, ПЦВ у 9 з 23 (39,1%) пацієнтів та великої відповіді у 11 з 23 (47,8%) пацієнтів, відповідно. Розрахувавши коефіцієнт відповіді на базі даних про пацієнтів принаймні з однією достовірною оцінкою, частота ПГВ, ПЦВ та ВВ становила 20 з 22 (90,9%), 9 з 9 (100%) та 11 з 17 (64,7%), відповідно.

Крім того, про ще 24 пацієнтів із МДЗ/МПЗ повідомлялось у 13 публікаціях. 21 пацієнт отримував іматиніб у дозуванні 400 мг на добу, тоді як інші 3 пацієнти отримували цей препарат у менших дозах. У одинадцяти пацієнтів виявлено перебудову генів PDGFR, 9 з них досягли ПГВ та 1 - ЧГВ. Вік цих пацієнтів коливався від 2 до 79 років. В недавній публікації було оновлено інформацію про 6 з цих 11 пацієнтів. Дані показали, що всі ці пацієнти залишались у цитогенетичній ремісії (діапазон 32-38 місяців). У цій же публікації повідомлялося про дані подальшого спостереження 12 пацієнтів з МДЗ/МПЗ із перебудовою генів PDGFR (5 пацієнтів із дослідження В2225). Ці пацієнти отримували іматиніб в середньому 47 місяців (діапазон від 24 днів до 60 місяців). У 6 із цих пацієнтів спостереження наразі перевищує 4 роки. Одинадцять пацієнтів досягли швидкої ПГВ; десять повністю позбулись цитогенетичних відхилень, а гібридні транскрипти, вимірювані за допомогою RT-PCR, зменшились або зникли. Гематологічні та цитогенетичні відповіді зберігались у середньому 49 місяців (діапазон 19-60) та 47 місяців (діапазон 16-59), відповідно. Показник загальної виживаності з моменту постановки діагнозу становить 65 місяців

Р
Самюелі

(діапазон 25-234). Введення іматинібу пацієнтам без генетичної транслокації, як правило, не призводить до покращення.

Контрольованих досліджень за участю дітей з МДЗ/МПЗ немає. Про п'ять (5) пацієнтів із МДЗ/МПЗ, пов'язаними з перебудовою генів PDGFR, повідомлялось у 4 публікаціях. Вік цих пацієнтів коливався від 3 місяців до 4 років, а іматиніб їм призначали у дозуванні 50 мг на добу або від 92,5 до 340 мг/м² на добу. Усі пацієнти досягли повної гематологічної відповіді, цитогенетичної відповіді та/або клінічної відповіді.

Клінічні дослідження щодо гіперезинофільного синдрому та хронічного еозинофільного лейкозу

Одне відкрите багаточентрове клінічне випробування фази II (дослідження B2225) було проведене для тестування іматинібу в різних групах пацієнтів, які страждають на захворювання, що загрожують життю, і пов'язані з протеїн-тирозин кіназами ABL, Kit або PDGFR. У цьому дослідженні 14 пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ отримували від 100 до 1000 мг іматинібу щодня. Ще 162 пацієнти з ГЕС/ХЕЛ, про яких йшлося у 35 опублікованих повідомленнях про поодинокі випадки захворювання та серії випадків, отримували іматиніб у дозах від 75 мг до 800 мг на день. Цитогенетичні відхилення оцінювали у 117 з 176 пацієнтів. У 61 із цих 117 пацієнтів виявлено гібридну кіназу FIP1L1-PDGFR α . В інших 3 опублікованих звітах ще у чотирьох пацієнтів з ГЕС виявили позитивну гібридну кіназу FIP1L1-PDGFR α . Усі 65 пацієнтів із позитивною гібридною кіназою FIP1L1-PDGFR α досягли ПГВ, що зберігалася упродовж кількох місяців (від 1+ до 44+ місяців, дані на момент складання звіту було цензуровано). Як повідомлялося в нещодавній публікації, 21 із цих 65 пацієнтів також досягнув повної молекулярної ремісії із середнім періодом спостереження 28 місяців (діапазон 13-67 місяців). Вік цих пацієнтів коливався від 25 до 72 років. Крім того, повідомлялось про покращення симптоматики та інших функцій органів. Повідомлялось про покращення роботи серцевої, нервової систем, шкіри/підшкірної клітковини, дихальної системи/грудної протоки/середостіння, опорно-рухової/судинної та шлунково-кишкової систем.

Контрольованих досліджень за участю дітей з ГЕС/ХЕЛ немає. Про трьох (3) пацієнтів з ГЕС та ХЕЛ, пов'язаних із перебудовою генів PDGFR, повідомлялося в 3 публікаціях. Вік цих пацієнтів коливався від 2 до 16 років, а іматиніб їм вводили у дозуванні 300 мг/м² щодня або від 200 до 400 мг на добу. Усі пацієнти досягли повної гематологічної відповіді, повної цитогенетичної відповіді та/або повної молекулярної відповіді.

Клінічні дослідження неоперабельного та/або метастатичного GIST

Одне відкрите рандомізоване неконтрольоване багатонаціональне дослідження фази II було проведено за участю пацієнтів із неоперабельні або метастатичні злоякісні шлунково-кишкові стромальні пухлини (GIST). У цьому дослідженні 147 пацієнтів було включено та рандомізовано прийом перорально по 400 мг або 600 мг один раз на добу протягом до 36 місяців. Ці пацієнти були у віці від 18 до 83 років і мали патологічний діагноз Kit позитивний злоякісний GIST, неоперабельний та/або метастатичний. Імуногістохімія була рутинна виконано з набором антитіл (A-4502, кроляча поліклональна антисироватка, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) за аналізом комплексу авідін-біотин-пероксидаза методом після антиген пошуку. Основні докази ефективності були засновані на об'єктивних показниках відповіді. Вимагалось, щоб пухлину можна було б виміряти принаймні в одному місці захворювання, а характеристику відповіді на основі Southwestern Критерії онкологічної групи (SWOG). Результати наведені в таблиці 6.

Таблиця 6 Найкраща відповідь пухлини в дослідженні STIB2222 (GIST)

| | Всього доз (n=147) |
|--------------------|--------------------|
| | 400 мг (n=73) |
| | 600 мг (n=74) |
| | n= % |
| Повна відповідь | 1 (0,7) |
| Часткова відповідь | 98 (66,7) |
| | Найкраща відповідь |

Самежко і.і.

| | |
|---------------------|-----------|
| Стабільна хвороба | 23 (15,6) |
| Прогресуюча хвороба | 18 (12,2) |
| Не оцінюється | 5 (3,4) |
| Невідомо | 2 (1,4) |

Не було ніяких відмінностей у частоті відповіді між двома групами дозування. Значна кількість пацієнтів, які мали стабільне захворювання на момент проміжного аналізу, досягли часткової відповіді з тривалим лікуванням (медіана спостереження 31 місяць). Середній час відповіді становив 13 тижнів (95% С.І. 12–23). Середній час до неефективного лікування у пацієнтів, які відповіли, становив 122 тижні (95% С.І. 106–147), тоді як у загальній популяції дослідження становило 84 тижні (95% С.І. 71–109). Середня загальна виживаність не була досягнута. За оцінкою Каплана-Майєра виживання після 36-місячного спостереження становить 68%.

У двох клінічних дослідженнях (дослідження В2222 та міжгрупове дослідження S0033) добова доза іматинібу була збільшена до 800 мг у пацієнтів, які прогресують при нижчих добових дозах 400 мг або 600 мг. Щоденна доза була підвищена до 800 мг у 103 пацієнтів; 6 пацієнтів досягли часткової відповіді і 21 стабілізація їх захворювання після підвищення дози для загального клінічного ефекту 26%. Відповідно до існуючих даних про безпеку, підвищення дози до 800 мг на добу у пацієнтів, які прогресують при нижчих дозах 400 мг або 600 мг на добу, схоже, не впливає на профіль безпеки іматинібу.

Клінічні дослідження в ад'ювантній GIST

В умовах ад'ювантної терапії іматиніб досліджували в багатоцентровому, подвійному сліпому, довготривалому, плацебоконтрольованому дослідженні фази III (Z9001) за участю 773 пацієнтів. Вік цих пацієнтів коливався від 18 до 91 року. Були включені пацієнти з гістологічним діагнозом первинного набору, що експресує GIST білок за імунохімією та розмір пухлини ≥ 3 см у максимальному вимірі, з повним валовим резекція первинного ГІСТ протягом 14-70 днів до реєстрації. Після резекції первинного GIST, пацієнти були рандомізовані в одну з двох груп: іматиніб у дозі 400 мг/добу або відповідне плацебо для одного року.

Первинною кінцевою точкою дослідження було безрецидивне виживання (RFS), визначене як час від дати рандомізації за датою рецидиву або смерті з будь-якої причини.

Іматиніб значно подовжував RFS, при цьому у 75% пацієнтів не було рецидивів через 38 місяців у групі іматинібу проти 20 місяців у групі плацебо (95% CIs, [30 - не підлягає оцінці]; [14 - не оцінюється, відповідно]); (коефіцієнт небезпеки = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). За рік загальний RFS був значно кращим для іматинібу (97,7%) порівняно з плацебо (82,3%) ($p < 0,0001$). Ризик рецидиву таким чином зменшився приблизно на 89% порівняно з плацебо (коефіцієнт ризику = 0,264).

Ретроспективно оцінювався ризик рецидиву у пацієнтів після операції первинного GIST на основі таких прогностичних факторів: розмір пухлини, мітотичний індекс, локалізація пухлини. Мітотичний індекс даних був доступний для 556 із 713 пацієнтів, які планували лікуватися (ІТТ). Результати аналізів підгрупи за даними Національного інституту здоров'я США (NIH) та Збройних сил Класифікації ризику Інституту патології (AFIP) наведені в Таблиці 7. Жодної користі не спостерігалось. Групи низького та дуже низького ризику. Загальної переваги для виживання не спостерігалось.

Таблиця 7 Резюме аналізів Z9001 RFS за класифікаціями ризику NIH та AFIP

| Критерії ризику | Рівень ризику | % від пацієнтів | № подій / № оф Пацієнтів Imatinib vs placebo | Загальна небезпека співвідношення (95% ДІ)* | RFS rates (%) | |
|-----------------|---------------|-----------------|---|---|---------------|------------|
| | | | | | 12 місяців | 24 місяці |
| | | | | | Іматиніб з | Іматиніб з |
| | | | | | | |

Андрей
Сенченко і т.

| | | | | | плацебо | плацебо |
|------|---------------------------|------|------------------------|-------------------|---------------|---------------|
| NIH | Low Intermediate High | 29.5 | 0/86 vs. 2/90 | N.E. | 100 vs. 98.7 | 100 vs. 95.5 |
| | | 25.7 | 4/75 vs. 6/78 | 0.59 (0.17; 2.10) | 100 vs. 94.8 | 97.8 vs. 89.5 |
| | | 44.8 | 21/140 vs. 51/127 | 0.29 (0.18; 0.49) | 94.8 vs. 64.0 | 80.7 vs. 46.6 |
| AFIP | Very Low Moderate High | 20.7 | 0/52 vs. 2/63 2/70 vs. | N.E. | 100 vs. 98.1 | 100 vs. 93.0 |
| | | 25.0 | 0/69 2/70 vs. 11/67 | N.E. | 100 vs. 100 | 97.8 vs. 100 |
| | | 24.6 | 16/84 vs. 39/81 | 0.16 (0.03; 0.70) | 97.9 vs. 90.8 | 97.9 vs. 73.3 |
| | | 29.7 | | 0.27 (0.15; 0.48) | 98.7 vs. 56.1 | 79.9 vs. 41.5 |

У другому багатоцентровому відкритому дослідженні фази III (SSG XVIII/AIO) порівнювали імаїніб доза 400 мг на добу 12 місячне лікування у порівнянні з 36 місяців лікування у пацієнтів після хірургічної резекції GIST та одного з наступним: діаметром пухлини > 5 см і кількість мітозу > 5/50 полів високої потужності (HPF); або пухлина діаметр > 10 см і будь-яка кількість мітозу або пухлина будь-якого розміру з кількістю мітозу > 10/50 HPF або пухлини розірвалися в очеревинну порожнину. Всього 397 пацієнтів дали згоду та рандомізовано до дослідження (199 пацієнтів у групі 12 місяців і 198 пацієнтів у групі 36 місяців), середній вік становив 61 рік (діапазон від 22 до 84 років). Середній час спостереження становив 54 місяці (з дати рандомізації до виключення даних), із загальних 83 місяці між першим рандомізованим пацієнтом і датою виключення.

Первинною кінцевою точкою дослідження було без рецидивне виживання (RFS), визначене як час від дати рандомізації за датою рецидиву або смерті з будь-якої причини.

Тридцять шість (36) місяців лікування імаїнібом значно подовжували RFS порівняно з 12 місяцями лікування.

Лікування імаїнібом (із загальним коефіцієнтом небезпеки (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Таблиця 8, Малюнок 1).

Крім того, тридцять шість (36) місяців лікування імаїнібом значно подовжували загальне виживання (OC) порівняно з 12 місяцями лікування імаїнібом (ЧСС = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Таблиця 8, Малюнок 2).

Більш тривале лікування (> 36 місяців) може відстрочити початок подальших рецидивів; однак вплив цього висновку на загальне виживання залишається невідомим.

Загальна кількість смертей становила 25 для 12-місячної групи лікування та 12 для 36-місячного лікування.

Лікування імаїнібом протягом 36 місяців було кращим за лікування протягом 12 місяців у аналізі ІТТ, тобто, включаючи всю досліджуваних пацієнтів. У плановому аналізі підгрупи за типом мутації, ЧСС для RFS за 36 місяців лікування пацієнтів з мутаціями екзону 11 становило 0,35 [95% ДІ: 0,22, 0,56].

Неможливо зробити висновки щодо інших менш поширених підгруп мутацій через малу кількість досліджених пацієнтів.

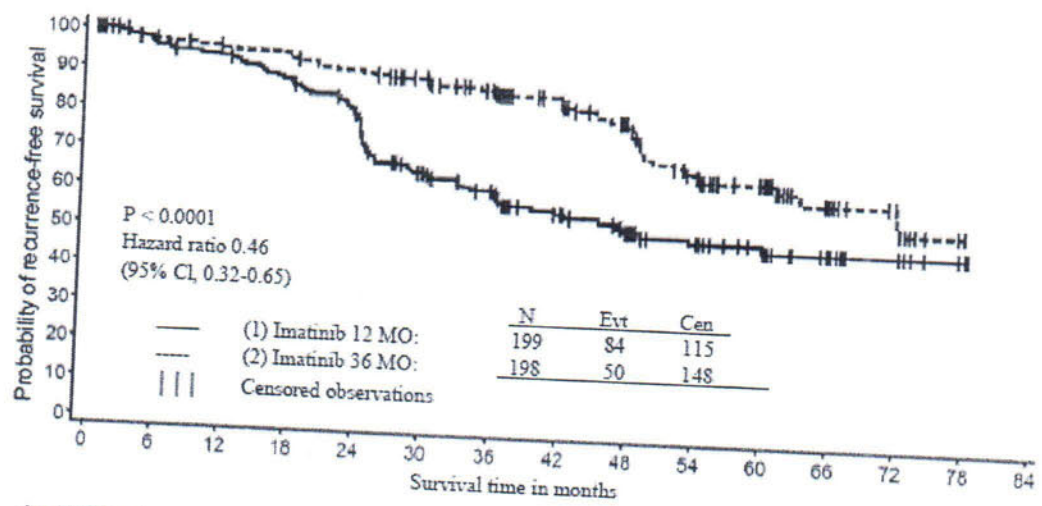
Таблиця 8 лікування 12 місяців та 36 місяців Імаїнібом (SSGXVIII/AIO Trial)

| RFS | 12-month treatment arm %(CI%) | 36-month treatment arm %(CI) |
|-----------------|----------------------------------|---------------------------------|
| 12 months | 93.7 (89.2-96.4) | 95.9 (91.9-97.9) |
| 24 months | 75.4 (68.6-81.0) | 90.7 (85.6-94.0) |
| 36 months | 60.1 (52.5-66.9) | 86.6 (80.8-90.8) |
| 48 months 52.3 | (44.0-59.8) | 78.3 (70.8-84.1) |
| 60 months 47.9 | (39.0-56.3) | 65.6 (56.1-73.4) |
| Survival | | |
| 36 months | 94.0 (89.5-96.7) | 96.3 (92.4-98.2) |

Handwritten signature and text:
Раніжко Т.Т.

| | | |
|-----------|------------------|------------------|
| 48 months | 87.9 (81.1-92.3) | 95.6 (91.2-97.8) |
| 60 months | 81.7 (73.0-87.8) | 92.0 (85.3-95.7) |

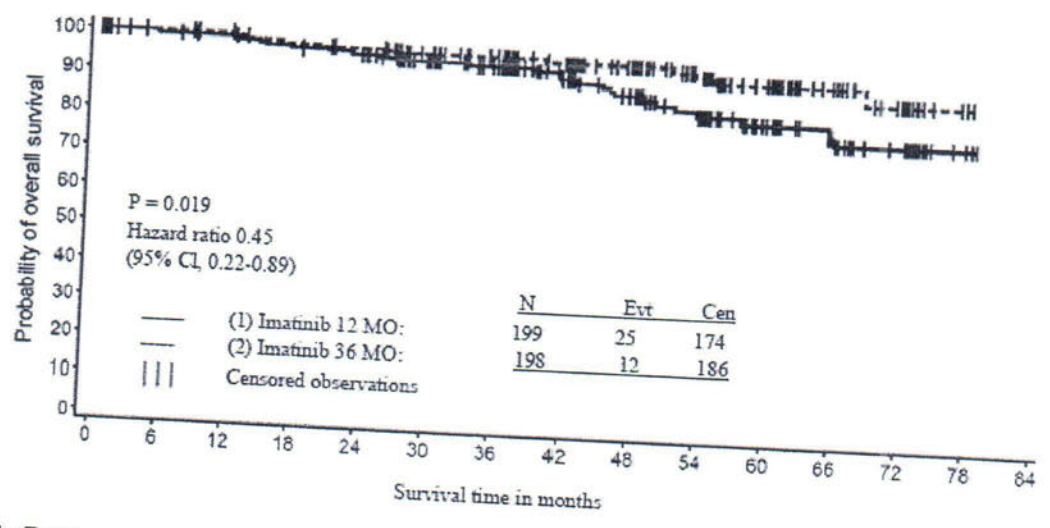
Figure 1 Kaplan-Meier estimates for primary recurrence-free survival endpoint (ITT population)



At-risk: Events

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| (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 | |

Figure 2 Kaplan-Meier estimates for overall survival (ITT population)



At-risk: Events

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| (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 | |

Немає контрольованих досліджень за участю педіатричних пацієнтів із позитивним GIST за с-Kit. У 7 публікаціях повідомлялося про сімнадцять (17) пацієнтів з GIST (з або без мутацій Kit і PDGFR). Вік цих пацієнтів коливався від 8 до 18 років, і іматиніб призначали як допоміжний засіб, так і при метастазуванні в дозах від 300 до 800 мг на добу. Більшість педіатрії пацієнтів, які отримували лікування з приводу ймовірності рецидиву-Ймовірність загального виживання без виживання GIST не мали даних, що підтверджують мутації с-kit або PDGFR, які могли призвести до змішаної клінічної картини результатів.

Клінічні дослідження щодо вибухаючої дерматофібросаркоми

Handwritten signature

Було проведено одне відкрите багатоцентрове клінічне дослідження фази II (дослідження B2225), що включало 12 пацієнтів з ВДФС, які отримували іматиніб по 800 мг на добу. Вік хворих на ВДФС коливався від 23 до 75 років; ВДФС була метастатичною, з локальними рецидивами після початкової резекційної хірургії і на момент початку дослідження не вважалася такою, що піддається подальшій резекційній хірургії. Первинні докази ефективності базувались на об'єктивних показниках відповіді. З 12 зареєстрованих пацієнтів 9 мали відповідь, один повну та 8 часткову. Згодом троє осіб, які мали часткову відповідь, пройшли хірургічне втручання. Середня тривалість терапії у дослідженні B2225 становила 6,2 місяців, максимальна тривалість - 24,3 місяці. У 5 опублікованих звітах про пацієнтів, які лікувались іматинібом, повідомлялося ще про 6 пацієнтів із ВФСП, їх вік коливався від 18 місяців до 49 років. Дорослі пацієнти, про яких йшлося в опублікованій літературі, отримували або 400 мг (4 випадки), або 800 мг (1 випадок) іматинібу щодня. Пацієнт дитячого віку отримував 400 мг/м²/на добу з подальшим збільшенням до 520 мг/м²/на добу. 5 пацієнтів мали відповідь, 3 повну і 2 часткову. Середня тривалість терапії в опублікованій літературі коливалась від 4 тижнів до понад 20 місяців. Транслокація t(17:22) [(q22:q13)], або його генного продукту, мала місце майже у всіх респондентів, які проходили лікування препаратом Іматиніб Аккорд.

Контрольованих досліджень за участю дітей з ФДФС немає. У 3 публікаціях повідомлялося про п'ять (5) пацієнтів з перебудовою генів DFSP та PDGFR. Вік цих пацієнтів коливався від новонародженого до 14 років, а іматиніб їм вводили у дозуванні 50 мг на день або від 400 до 520 мг/м²/на добу. Усі пацієнти досягли часткової та/або повної відповіді.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетика іматинібу

Фармакокінетика іматинібу оцінювалась у діапазоні дозувань від 25 до 1000 мг.

Фармакокінетичні профілі плазми крові аналізували на 1-й день або на 7-й чи 28-й день, до цього часу концентрація препарату у плазмі крові досягала стійкого стану.

Абсорбція

Середня абсолютна біодоступність іматинібу становить 98%. Після перорального прийому дози спостерігалася висока варіабельність площі під кривою іматинібу у плазмі крові від пацієнта до пацієнта. При прийомі з їжею з високим вмістом жиру швидкість всмоктування іматинібу була мінімально зниженою (зниження K_{\max} на 11% та подовження t_{\max} на 1,5 години) з незначним зменшенням площі під кривою (7,4%) порівняно з прийомом натщесерце. Вплив попереднього оперативного втручання на шлунково-кишковому тракті на всмоктування лікарського засобу не досліджувалася.

Розподіл

При клінічно значущих концентраціях іматинібу на основі експериментів *in vitro* зв'язок із білками плазми крові становив приблизно 95%, переважно з альбуміном та альфа-кислотно-глікопротеїном, з незначним зв'язуванням з ліпопротеїнами.

Метаболізм

Основним циркулюючим метаболітом у людини є похідна N-деметильованого піперазину, яка *in vitro* виявляє ефективність, подібну до батьківської. Встановлено, що площа під кривою для цього метаболіту в плазмі крові становить лише 16% від площі під кривою іматинібу. Зв'язування N-деметильованого метаболіту з білками плазми крові подібне до зв'язку вихідної сполуки. Іматиніб і N-деметильований метаболіт разом становили близько 65% циркулюючої радіоактивності (площа під кривою_(0-48 год.)). Решта циркулюючої радіоактивності складалася з ряду незначних метаболітів.

Результати *in vitro* показали, що CYP3A4 є основним ферментом людини P450, що каталізує біотрансформацію іматинібу. З групи потенційних супутніх препаратів (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, гідроксикарбамід, норфлуксацин, пеніцилін V) лише еритроміцин (KI_{50} 50 мкМ) та флуконазол (KI_{50} 118 мкМ) показали пригнічення метаболізму іматинібу, що могло б мати клінічну значимість.

In vitro було продемонстровано, що іматиніб є конкурентним інгібітором маркерних субстратів для CYP2C9, CYP2D6 та CYP3A4/5. Значення K_i у мікросомах печінки людини становили 27, 7,5 та 7,9 мкмоль/л, відповідно. Максимальна концентрація іматинібу в плазмі крові пацієнтів

становила 2-4 мкмоль/л, отже можливе пригнічення опосередкованого CYP2D6 та/або CYP3A4/5 метаболізму лікарських засобів, що вводяться одночасно. Іматиніб не впливав на біотрансформацію 5-фторурацилу, але в результаті конкурентного пригнічення CYP2C8 ($K_i = 34,7$ мкМ) він пригнічував метаболізм паклітакселу. Це значення K_i значно перевищує очікувані рівні іматинібу в плазмі крові пацієнтів, отже, НЕ очікується, що при одночасному застосуванні 5-фторурацилу або паклітакселу та іматинібу існуватиме взаємодія.

Виведення

Виходячи з відновлення сполук(-и) після перорального прийому дози ^{14}C -маркованого іматинібу, приблизно 81% дози було виведено протягом 7 днів з калом (68% дози) та сечею (13% дози). Незмінений іматиніб нараховував 25% дози (5% в сечі, 20% в калі), решта - метаболіти.

Фармакокінетика в плазмі крові

Після перорального прийому $t_{1/2}$ у здорових добровольців становив приблизно 18 годин, що свідчить про доцільність дозування один раз на добу. Після перорального прийому збільшення середньої площі під кривою із збільшенням дози було лінійним та пропорційним дозі в межах 25-1000 мг іматинібу. При повторному прийомі дози в кінетиці іматинібу не спостерігалось змін, а у рівноважному стані при дозуванні один раз на добу спостерігалось 1,5-2,5-кратне накопичення препарату.

Фармакокінетика в організмі людини з стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту (GIST).

У пацієнтів із GIST у рівноважному стані експозиція була в 1,5 рази вищою, ніж у пацієнтів з CML при тій самій дозі (400 мг на добу). На основі попереднього популяційного фармакокінетичного аналізу пацієнтів із GIST було виявлено, що три змінні (альбумін, лейкоцити та білірубін) мають статистично значущий зв'язок з фармакокінетикою іматинібу. Знижені значення альбуміну викликали зниження кліренсу (CL/f); і більш високий рівень WBC призводив до зниження CL/f . Однак ці показники недостатньо виражені, щоб вимагати коригування дози. У цій групі пацієнтів наявність метастазів у печінці потенційно може призвести до печінкової недостатності та зниження метаболізму.

Фармакокінетика в організмі людини

На основі фармакокінетичного аналізу виявили, що у хворих на ХМЛ вік незначно впливав на обсяг розподілу препарату (на 12% більше у пацієнтів > 65 років). Вважається, що ця зміна не є клінічно значущою. Вплив маси тіла на кліренс іматинібу є таким, що для пацієнта з вагою 50 кг середній кліренс має бути 8,5 л/год., тоді як для пацієнта вагою 100 кг кліренс збільшиться до 11,8 л/год. Цих змін недостатньо для обґрунтування коригування дози в залежності від ваги тіла. Вплив статі на кінетику іматинібу відсутній.

Фармакокінетика в організмі дітей та підлітків

Як і у дорослих пацієнтів, після перорального застосування препарату дітьми іматиніб швидко всмоктувався як у фазі I, так і у фазі II. Дозування у дітей та підлітків на рівні 260 та 340 мг/м²/на добу досягало того самого впливу, що й, відповідно, 400 мг та 600 мг у дорослих пацієнтів. Порівняння площі під кривою₍₀₋₂₄₎ на 8-й та 1-й день при дозуванні 340 мг/м²/на добу виявило 1,7-кратне накопичення препарату після повторного дозування.

На підставі об'єднаного фармакокінетичного аналізу даних щодо дітей з гематологічними розладами (ХМЛ, Ph + ГЛЛ чи іншими гематологічними розладами, які лікуються іматинібом), кліренс іматинібу зростає із збільшенням площі поверхні тіла (ППТ). Після корекції ефекту ППТ інші демографічні показники, такі як вік, маса тіла та індекс маси тіла, не мали клінічно значущого впливу на дію іматинібу. Аналіз підтвердив, що вплив іматинібу на дітей, які отримували 260 мг/м² один раз на день (не більше 400 мг один раз на день) або 340 мг/м² один раз на день (не більше 600 мг один раз на день), було подібним до впливу іматинібу на дорослих, які отримували 400 мг або 600 мг лікарського засобу один раз на день.

Порушення функції органів

Іматиніб та його метаболіти значною мірою не виводяться через нирки. Пацієнти з легким та середнім ступенем порушення функції нирок, як видається, мають вищу концентрацію в плазмі крові, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок. Збільшення становить приблизно в 1,5-2 рази, що відповідає 1,5-кратному підвищенню рівня альфа-1 кислого глікопротеїну (АКГ) у плазмі крові, з яким іматиніб міцно зв'язується. Вільний кліренс лікарського препарату, ймовірно, є однаковим

Ваша ініціала

як у пацієнтів з порушеннями функції нирок, так і у пацієнтів з нормальною функцією нирок, оскільки екскреції з сечею є неосновним шляхом виведення іматинібу (див. Розділи 4.2 та 4.4). Хоча результати фармакокінетичного аналізу показали, що між об'єктами дослідження спостерігаються значні розходження, середній показник схильності до впливу іматинібу у пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки не підвищувався (див. Розділи 4.2, 4.4 та 4.8).

5.3 Дані доклінічних досліджень безпеки

Доклінічний профіль безпеки препарату Іматиніб Аккорд оцінювали на щурах, собаках, мавпах та кроликах.

Дослідження токсичності кількох доз дозволили виявити гематологічні зміни легкої та помірної форми у щурів, собак та мавп, що супроводжувались змінами у кістковому мозку щурів та собак. Печінка у щурів та собак була органом-мішенню. У обох видів спостерігали легке та помірне збільшення рівня трансаміназ та незначне зниження рівня холестерину, тригліцеридів, загального рівня білка та альбуміну. Гістопатологічних змін у печінці щурів не спостерігалось. Сильна токсичність для печінки спостерігалась у собак, які отримували лікування протягом 2 тижнів. У них виявили підвищення ферментів печінки, гепатоцелюлярний некроз, некроз жовчних проток та гіперплазію жовчних проток.

Токсичність для нирок спостерігалась у мавп, які отримували лікування протягом 2 тижнів, у них виявили осередкову мінералізацією, розширення ниркових каналців та каналцевий некроз.

У кількох із цих тварин спостерігалось підвищення азоту сечовини в крові (АСК) та креатиніну.

У щурів під час проведення 13-тижневого дослідження спостерігалась гіперплазія перехідного епітелію в нирковому сосочку та сечовому міхурі при дозуванні ≥ 6 мг/кг без змін у сироватці крові та сечових показниках. Під час лікування іматинібом спостерігався підвищений рівень опортуністичних інфекцій.

Під час проведення 39-тижневого дослідження з мавпами не було встановлено дози, що не призводила до розвитку спостережуваного небажаного ефекту при найменшому дозуванні 15 мг/кг, що приблизно дорівнює третині максимальної дози для людини 800 мг, виходячи з площі поверхні тіла. Лікування призвело до погіршення стану малярійних інфекцій, що зазвичай знаходяться у пригніченому стані, у цих тварин.

Не було виявлено токсичності іматинібу в аналізі бактеріальних клітин *in vitro* (тест Еймса), аналізі клітин ссавців *in vitro* (лімфома миші) та мікроядерній пробі щурів *in vivo*. Позитивний генотоксичний вплив було виявлено для іматинібу в аналізі клітин ссавців *in vitro* (яечник китайського хом'ячка) на кластогенність (аберація хромосом) за наявності метаболічної активації. Два проміжні продукти, які також присутні в кінцевому продукті, в тесті Еймса виявились позитивними для мутагенезу. Один з цих проміжних продуктів також був позитивним у аналізі лімфоми миші.

У дослідженні фертильності, у самці щурів, які отримували препарат за 70 днів до спарювання, вага яєчок та придатків, а також відсоток рухомих сперматозоїдів зменшувались на 60 мг/кг, що приблизно дорівнює максимальній клінічній дозі 800 мг/добу, виходячи з площі поверхні тіла.

Цього не спостерігалось при дозуванні ≤ 20 мг/кг. Невелике і помірне зменшення рівня сперматогенезу також спостерігалось у собак при пероральному дозуванні ≤ 30 мг/кг. Коли за 14 днів до спарювання і аж до 6-го гестаційного дня самкам щурів давали препарат, впливу на спарювання чи кількість вагітних самок не виявили. При дозуванні 60 мг/кг самки щурів зазнавали значної постімплантаційної втрати плода та зменшену кількість живих плодів. Цього не спостерігалось при дозуванні ≤ 20 мг/кг.

У дослідженні щурів до та після пологів червоні вагінальні виділення відзначались у групі прийому 45 мг/кг/на добу з 14-го або 15-го дня вагітності. При тій самій дозі кількість мертвонароджених цуценят, а також тих, хто помер між 0 і 4 днями після пологів, збільшилась.

У нащадків F1 при однаковому рівні дозування середня вага тіла від народження до смерті зменшувалась, а кількість приплоду, що досягав критерію відокремлення слизової оболонки препуцію, трохи скоротилась. На фертильність F1 впливу не відзначалось, тоді як при дозуванні 45 мг/кг/на добу кількість резорбцій збільшилась, а кількість життєздатних плодів зменшилась.

Доза, що не призводила до розвитку спостережуваних ефектів як для материнських тварин, так і для покоління F1 становила 15 мг/кг/на добу (чверть максимальної дози для людини 800 мг).

Іматиніб був тератогенним для щурів при застосуванні під час органогенезу у дозуванні ≥ 100 мг/кг, що приблизно дорівнює максимальній клінічній дозі 800 мг/на добу, залежно від площі

поверхні тіла. Тератогенні ефекти включали екзенцефалію або енцефалоцеле, відсутність/ зменшення розміру лобових та тім'яних кісток. Цього не спостерігалось при дозуванні ≤ 30 мг/кг. У дослідженні токсикології розвитку молодих особин щурів (з 10 по 70 день після пологів) не було виявлено нових органів-мішеней щодо відомих органів-мішеней у дорослих щурів. У дослідженні

токсикології для молодих особин спостерігався вплив на ріст, затримка відкриття піхви та відокремлення слизової оболонки препуцію приблизно, що у 0,3-2 рази перевищував середній вплив на пацієнтів дитячого віку при найвищій рекомендованій дозі 340 мг/м². Крім того, смертність серед молодих особин (приблизно на етапі відлучення) спостерігали при дозуванні, що приблизно у 2 рази перевищувало середній вплив на дітей при найвищій рекомендованій дозі 340 мг/м².

Дворічне дослідження на канцерогенність на щурах із введенням іматинібу в дозуванні 15, 30 та 60 мг/кг/на добу показало статистично значуще скорочення тривалості життя самців при дозі 60 мг/кг/на добу та самок при дозі ≥ 30 мг/кг/на добу. Гістопатологічне дослідження померлих виявило кардіоміопатію (в обох статей), хронічну прогресуючу нефропатію (у самок) та папілому препуціальної залози в якості основних причини смерті або причини умертвіння піддослідної тварини. Органами-мішенями для непластичних змін були нирки, сечовий міхур, уретра, препуціальна та кліторальна залози, тонка кишка, парашитовидні залози, надниркові залози та незалозистий шлунок.

Папілома/карцинома препуціальної/кліторальної залози були помічені внаслідок прийому, починаючи з дози 30 мг/кг/на добу, що приблизно в 0,5 або 0,3 рази перевищує добовий вплив на організм дорослої людини (на основі площі під кривою) при прийомі 400 мг/на добу або 800 мг/на добу, відповідно, і в 0,4 рази добовий вплив на організм дітей та підлітків (на основі площі під кривою) при прийомі 340 мг/м²/на добу. Доза препарату, що не призводила до розвитку спостережуваних ефектів, становила 15 мг/кг/на добу. Аденома/карцинома нирок, папілома сечового міхура та уретри, аденокарцинома тонкої кишки, аденома парашитовидних залоз, доброякісні та злоякісні медулярні пухлини надниркових залоз та незалозисті папіломи/карциноми шлунку відзначались при прийомі 60 мг/кг/на добу, що приблизно в 1,7 або 1 раз перевищує добовий вплив на організм дорослої людини (на основі площі під кривою) при прийомі 400 мг/добу або 800 мг/добу, відповідно, та у 1,2 рази - на організм дітей та підлітків (на основі площі під кривою) при прийомі 340 мг/м²/на добу. Доза препарату, що не призводила до розвитку спостережуваних ефектів, становила 30 мг/кг/на добу. Механізм та актуальність цих висновків у дослідженні щодо канцерогенності для людини ще не з'ясовані.

Ураження не пухлинного характеру, не виявлені під час проведення попередніх доклінічних досліджень, були знайдені у серцево-судинній системі, підшлунковій залозі, ендокринних органах та зубах. Найважливіші зміни включали гіпертрофію та розширення серця, що призвело до ознак серцевої недостатності у деяких тварин. Діюча речовина іматиніб демонструє екологічний ризик для організмів.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки:

Гіпромелоза 6 cps (E464)
Целюлоза мікрокристалічна рН 102
Кросповідон
Діоксид кремнію колоїдний безводний
Магнію стеарат

Оболонка таблетки:

Гіпромелоза 6 cps (E464)
Тальк (E553b)
Поліетиленгліколь
Оксид заліза жовтий (E172)
Оксид заліза червоний (E172)

Власник: і і Р

UA / 19364 / 01 / 01
 UA / 19364 / 01 / 02
 lip 05.05.2022

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Accord, 100 mg, tabletki powlekane
~~Imatinib Accord, 400 mg, tabletki powlekane~~

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).
 Jedna tabletki powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Imatinib Accord 100 mg tabletki powlekane

Brązowopomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z symbolami „IM” i „T1” wytłoczonymi odpowiednio nad i pod linią podziału po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Imatinib Accord 400 mg tabletki powlekane

Brązowopomarańczowe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, z symbolami „IM” i „T2” wytłoczonymi odpowiednio nad i pod linią podziału po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletkach nie jest przeznaczona do przełamania tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatinib Accord jest wskazany w leczeniu

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate - MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .

Nie określono wpływu imatynibu na efekt zabiegu transplantacji szpiku.

Imatinib Accord jest wskazany w:

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatkimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatkich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanzacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) nie ma kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: ilość blastów we krwi i szpiku jest < 15%, ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest < 20%, a liczba płytek jest > 100 x 10⁹/l.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: ilość blastów we krwi i szpiku jest ≥ 15% ale < 30%, ilość blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest ≥ 30% (pod warunkiem, że ilość blastów jest < 30%), ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest ≥ 20%, liczba płytek jest < 100 x 10⁹/l i jest to niezwiązane z leczeniem.

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest ≥ 30% lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w powiększonych wątrobie i śledzionie.

Czas trwania leczenia: w badaniach klinicznych leczenie imatynibem było kontynuowane do czasu progresji choroby. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub)

cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.). U dzieci i młodzieży w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2). Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

U dzieci i młodzieży, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL.

We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologów doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą.

Schemat dawkowania: Na podstawie istniejących danych, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas trwania leczenia imatynibem może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze wyniki.

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia produktem leczniczym Imatinib w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.). U dzieci i młodzieży z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Czas trwania leczenia: w jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym do tej pory, leczenie imatynibem kontynuowano do chwili wystąpienia progresji choroby (patrz punkt 5.1). W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu leczenia wynosiła 47 miesięcy (24 dni – 60 miesięcy).

Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord wynosi 100 mg na dobę u dorosłych

pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.

Dawkowanie w GIST

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

Dane dotyczące zwiększenia dawki leku z 400 mg do 600 mg lub 800 mg u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania mniejszej dawki, są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Czas leczenia: w badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z GIST produkt Imatinib Accord był podawany aż do wystąpienia progresji choroby. W momencie analizy danych mediana czasu leczenia wynosiła 7 miesięcy (od 7 dni do 13 miesięcy). Skutek zaprzestania leczenia po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie nie został zbadany.

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Accord w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie w DFSP

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib u dorosłych pacjentów z postaciami DFSP wynosi 800 mg/dobę.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Pozahematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatynibem do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5-krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci i młodzieży z $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ do $260 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ na dobę.

Hematologiczne działania niepożądane

Zaleca się zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia w przypadku ciężkiej neutropenii lub trombocytopenii, zgodnie ze wskazówkami podanymi w poniższej tabeli.

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

| | | |
|-----------------------------------|--|---|
| HES/CEL (dawka początkowa 100 mg) | ANC < $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi < $50 \times 10^9/l$ | 1. Przerwać podawanie produktu Imatinib Accord aż do chwili, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem |
|-----------------------------------|--|---|

| | | |
|---|---|--|
| CML w fazie przewlekłej, MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l | <p>Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytek krwi < 50 x 10⁹/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 300 mg. |
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m ² pc.) | ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Accord w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytek krwi < 50 x 10⁹/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 260 mg/m² pc. |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg) | ^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Accord do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg. |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m ² pc.) | ^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l | <ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Accord do 260 mg/m² pc. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m² pc. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez |

| | | |
|---|--|--|
| | | okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m ² pc. |
| DFSP (w dawce 800 mg) | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$ | <ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatinib Accord do czasu, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wznówić leczenie produktem Imatinib Accord w dawce 600 mg. 3. W razie ponownego zmniejszenia ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Accord w dawce zmniejszonej do 400 mg. |
| ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ^a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia | | |

Szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież: imatynib jest głównie metabolizowany przez wątrobę. Pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę. Dawkę tę można zmniejszyć w przypadku nietolerancji (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

| Zaburzenia czynności wątroby | Próby czynnościowe wątroby |
|------------------------------|--|
| Łagodne | Bilirubina całkowita: =1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina całkowita > GGN) |
| Umiarkowane | Bilirubina całkowita: > 1,5–3,0 GGN AspAT: dowolna wartość |
| Ciężkie | Bilirubina całkowita: > 3–10 GGN AspAT: dowolna wartość |

GGN = górna granica normy w danej instytucji
AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Niewydolność nerek

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę jako dawkę początkową. Jednakże, u tych pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeśli dawka jest tolerowana, może zostać zwiększona w przypadku braku skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Populacja dzieci i młodzieży

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat oraz u dzieci z Ph+ALL w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.1). Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci MDS/MPD, DFSP, i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności imatynibu u dzieci z MDS/MPD, DFSP, i HES/CEL w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Pacjentom, którzy nie są zdolni połknąć tabletek powlekanych, można zawiesić tabletki w szklance wody mineralnej lub soku jabłkowego. Potrzebną ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej ilości napoju (w około 50 ml – tabletkę 100 mg i w około 200 ml – tabletkę 400 mg) i mieszać łyżeczką. Zawiesina powinna być podana natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania imatynibu równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chynidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może istotnie zmniejszać ekspozycję na imatynib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

Niedoczynność tarczycy

W czasie leczenia imatynibem donoszono o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyrosynę (patrz punkt 4.5). U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *thyroid-stimulating hormone*).

Toksyczność dla wątroby

Metabolizm imatynibu zachodzi głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczególnie monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. ~~Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego~~ stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących imatynib występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów. Nieoczekiwany, szybki przyrost masy ciała należy dokładnie przeanalizować. W razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny lekarskiej i leczenia.

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Donoszono, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Ponieważ po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofili, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego jak i krwawienia wewnątrz guza (patrz punkt 4.8). Na podstawie dostępnych danych nie określono czynników predysponujących (np. wielkość guza, umiejscowienie guza, zaburzenia krzepnięcia), które mogłyby identyfikować pacjentów z GIST do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia jednego z tych dwóch rodzajów krwawienia. Ponieważ zwiększenie unaczynienia i skłonność do krwawień jest cechą charakterystyczną i naturalnym obrazem klinicznym GIST, należy stosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwawienia u wszystkich pacjentów.

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbuzowatego (GAVE, ang. *gastric antral vascular ectasia*), rzadkiej przyczyny krwawienia z przewodu

pokarmowego (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby można rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Imatinib.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia imatynibem, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imatinib Accord. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Imatinib Accord, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Fototoksyczność

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji lub zminimalizować bezpośrednią ekspozycję na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia fototoksyczności związanej z leczeniem imatynibem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania środków zapobiegawczych takich jak odzież ochronna oraz preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

Mikroangiopatia zakrzepowa

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL jest związane z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), co obejmuje zgłoszenia pojedynczych przypadków po zastosowaniu produktu leczniczego Imatinib Accord (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego Imatinib Accord wystąpią laboratoryjne lub kliniczne cechy TMA, leczenie należy przerwać i przeprowadzić gruntowną ocenę w celu wykrycia TMA, obejmującą aktywność ADAMTS13 i oznaczenie miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Jeśli miano przeciwciał przeciwko ADAMTS13 jest podwyższone z jednocześnie występującą małą aktywnością ADAMTS13, leczenia produktem Imatinib Accord nie należy wznawiać.

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących imatynib należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie imatynibem pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże pojawienie się obniżonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji choroby lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można przerwać leczenie imatynibem lub zmniejszyć dawkę leku, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących imatynib należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem alfa kwaśniej glikoproteiny (ang. *alpha-acid glycoprotein* - AGP), białka wiążącego imatynib, w osoczu u tych pacjentów

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Długoterminowe leczenie imatynibem może być łączone z istotnym klinicznie pogorszeniem stanu czynności nerek. Stan czynności nerek należy więc ocenić przed rozpoczęciem leczenia imatynibem i ściśle monitorować go w trakcie leczenia, zwracając szczególną uwagę na pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka czynności nerek. W przypadku odnotowania niewydolności nerek, należy zaordynować odpowiednie postępowanie i leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi leczenia.

Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. W badaniach obserwacyjnych w populacji dzieci i młodzieży z CML, raportowano statystycznie istotne (ale o niepewnym znaczeniu klinicznym) obniżenie mediany odchylenia standardowego wzrostu po 12 i 24 miesiącach leczenia, w dwóch małych podgrupach niezależnie od dojrzewania płciowego lub płci. Zalecane jest ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci i młodzieży w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azole leków przeciwgrzybiczych, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania imatynibu z inhibitorami enzymów rodziny CYP3A4.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje będące induktorami CYP3A4 (np.: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub *Hypericum perforatum* - ziele dziurawca) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatynibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie C_{max} i AUC_(0-∞) odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez upředniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem imatynibu

Imatynib powoduje zwiększenie średnich wartości C_{max} i AUC symwastatyny (substratu CYP3A4) odpowiednio 2- oraz 3,5-krotnie. Wskazuje to na hamowanie aktywności CYP3A4 przez imatynib. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie podawania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chynidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn, i innych).

Ze względu na znane ryzyko zwiększenia krwawienia związane z zastosowaniem imatynibu (np. krwotok), pacjenci, u których wymagane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych powinni otrzymywać heparynę niskocząsteczkową lub heparynę standardową, zamiast pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna.

In vitro imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wykazuje działanie hamujące metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, przy czym C_{max} i AUC metoprololu jest zwiększone o około 23% (90%CI [1,16-1,30]). Wydaje się, że jeśli imatynib jest stosowany równocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak metoprolol. U pacjentów leczonych metoprololem należy rozważyć monitorowanie kliniczne.

In vitro imatynib hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości K_i 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, otrzymujących lewotyrosynę, całkowity wpływ lewotyrosyny zawartej w osoczu na organizm może zmniejszyć się w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu (patrz punkt 4.4). Dlatego też zalecana jest ostrożność. Jednakże mechanizm obserwowanej interakcji nie jest obecnie znany.

Istnieją kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynibu i chemioterapii u pacjentów z Ph+ ALL (patrz punkt 5.1), ale interakcje typu lek-lek między imatynibem a chemioterapeutykami nie są dobrze scharakteryzowane. Działania niepożądane związane ze stosowaniem imatynibu, np. hepatotoksyczność, mielosupresja czy inne, mogą się nasilać. Donoszono, że jednoczesne stosowanie z L-asparaginazą mogło wiązać się ze zwiększeniem hepatotoksyczności (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie imatynibu w połączeniu z innymi lekami wymaga szczególnej ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Accord.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie samoistnych poronień i wad wrodzonych u dzieci matek, które przyjmowały produkt imatynibu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynibu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli imatynib jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Bardzo skuteczna antykoncepcja jest metodą kontroli urodzeń, powodującą mały odsetek niepowodzenia (tj. mniej niż 1% rocznie), gdy stosowana jest konsekwentnie i prawidłowo.

Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka matki są ograniczone. Badania z udziałem dwóch kobiet karmiących wykazały, że zarówno imatynib, jak i jego czynny metabolit mogą przenikać do mleka matki. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu, badana u jednej z pacjentek wynosiła 0,5 dla imatynibu i 0,9 dla metabolitu, co sugeruje większe przenikanie metabolitu do mleka. Biorąc pod uwagę połączone stężenie imatynibu i metabolitu oraz maksymalne dzienne spożycie mleka przez niemowlęta, całkowite przewidywane narażenie jest małe (~10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Accord.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura, aczkolwiek obserwowano wpływ na parametry reprodukcyjne (patrz punkt 5.3). Badań z udziałem pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imatinib Accord, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci leczeni produktem leczniczym Imatinib Accord zwracający uwagę na swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy uprzedzić, że w czasie leczenia imatynibem mogą wystąpić u nich takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub senność. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia ze względu na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. CTC.- Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem.

Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oeszu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkadzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. Biorąc pod uwagę ograniczoną bazę danych o bezpieczeństwie, zdarzenia niepożądane zgłaszane do tej pory u dzieci i młodzieży są zgodne z profilem bezpieczeństwa znanym u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży z Ph+ ALL są bardzo ograniczone, jednak nie odnotowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być poważne, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1000), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

Działania niepożądane i częstość ich występowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | |
|---|--|
| <i>Niezbyt często</i> | Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc ¹ , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica |
| <i>Rzadko</i> | Zakażenia grzybicze |
| <i>Częstość nieznana</i> | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B* |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | |
| <i>Częstość nieznana</i> | Krwawienie z guza/martwica guza* |
| Zaburzenia układu immunologicznego | |
| <i>Częstość nieznana</i> | Wstrząs anafilaktyczny* |
| <i>Rzadko</i> | Zespół rozpadu guza |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | |
| <i>Bardzo często</i> | Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość |
| <i>Często</i> | Pancytopenia, neutropenia z gorączką |
| <i>Niezbyt często</i> | Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych |

| | |
|---|---|
| <i>Rzadko</i> | Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | |
| <i>Często</i> | Jadłowstręt |
| <i>Niezbyt często</i> | Hipokalcemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia |
| <i>Rzadko</i> | Hiperkaliemia, hipomagnezemia |
| Zaburzenia psychiczne | |
| <i>Często</i> | Bezsenna |
| <i>Niezbyt często</i> | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk |
| <i>Rzadko</i> | Stan splątania |
| Zaburzenia układu nerwowego | |
| <i>Bardzo często</i> | Ból głowy ² |
| <i>Często</i> | Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica |
| <i>Niezbyt często</i> | Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy |
| <i>Rzadko</i> | Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego |
| <i>Częstość nieznana</i> | Obrzęk mózgu* |
| Zaburzenia oka | |
| <i>Często</i> | Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie |
| <i>Niezbyt często</i> | Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki |
| <i>Rzadko</i> | Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa |
| <i>Częstość nieznana</i> | Krwotok do ciała szklistego* |
| Zaburzenia ucha i błędnika | |
| <i>Niezbyt często</i> | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu |
| Zaburzenia serca | |
| <i>Niezbyt często</i> | Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ³ , obrzęk płuc |
| <i>Rzadko</i> | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy |
| <i>Częstość nieznana</i> | Zapalenie osierdzia*, tamponada serca* |
| Zaburzenia naczyniowe⁴ | |
| <i>Często</i> | Zaczerwienie twarzy, krwotok |
| <i>Niezbyt często</i> | Nadciśnienie, krwiał, krwiał podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda |
| <i>Częstość nieznana</i> | Zakrzepica/zator* |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | |
| <i>Często</i> | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel |
| <i>Niezbyt często</i> | Wysięk opłucnowy ⁵ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła |
| <i>Rzadko</i> | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny |
| <i>Częstość nieznana</i> | Ostra niewydolność oddechowa ^{11*} , choroba śródmiąższowa płuc* |
| Zaburzenia żołądka i jelit | |
| <i>Bardzo często</i> | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha ⁶ |
| <i>Często</i> | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka |
| <i>Niezbyt często</i> | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przelyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki |
| <i>Rzadko</i> | Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego |
| <i>Częstość nieznana</i> | Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka – tzw. żołądek arbusowaty (GAVE)* |

| | |
|--|--|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | |
| <i>Często</i> | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| <i>Niezbyt często</i> | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką |
| <i>Rzadko</i> | Niewydolność wątroby*, martwica wątroby |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | |
| <i>Bardzo często</i> | Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka |
| <i>Często</i> | Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło |
| <i>Niezbyt często</i> | Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe |
| <i>Rzadko</i> | Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyń i naczyń, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis) |
| <i>Częstość nieznana</i> | Zespół ręka-stopą*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*, pseudoporfiria* |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | |
| <i>Bardzo często</i> | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni ⁹ , bóle stawów i bóle kości ¹⁰ |
| <i>Często</i> | Obrzęk stawów |
| <i>Niezbyt często</i> | Sztwywność stawów i mięśni |
| <i>Rzadko</i> | Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia |
| <i>Częstość nieznana</i> | Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży* |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | |
| <i>Niezbyt często</i> | Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu |
| <i>Częstość nieznana</i> | Przewlekła niewydolność nerek |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | |
| <i>Niezbyt często</i> | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny |
| <i>Rzadko</i> | Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | |
| <i>Bardzo często</i> | Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia |
| <i>Często</i> | Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztwywnienie mięśni |
| <i>Niezbyt często</i> | Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie |
| Badania diagnostyczne | |
| <i>Bardzo często</i> | Zwiększenie masy ciała |
| <i>Często</i> | Zmniejszenie masy ciała |
| <i>Niezbyt często</i> | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi |
| <i>Rzadko</i> | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi |

* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imatinib w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

- 1 Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.
- 2 Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.
- ~~3 W analizie pacjentów lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.~~
- 4 Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).
- 5 Wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 6+7 Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.
- 8 Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.
- 9 Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.
- 10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.
- 11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

Hematologia

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami leku ≥ 750 mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6% i $< 1\%$ pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatynibem. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3 i 4 stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3 i 4 stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3 u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4 stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

Biochemia

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ($< 5\%$) lub stężenia bilirubiny ($< 1\%$). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych incydentów wynosił około

jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

Pacjenci dorośli

1200 do 1600 mg (różny czas trwania między 1 do 10 dni): nudności, wymioty, biegunka, wysypka, rumień, obrzęk, obrzmienie, zmęczenie, kurcze mięśni, trombocytopenia, pancytopenia, ból brzucha, ból głowy, zmniejszenie apetytu.

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowo-jelitowy.

6400 mg (pojedyncza dawka): w literaturze zanotowano jeden przypadek pacjenta, u którego wystąpiły nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, obrzęk twarzy, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności transaminaz.

8 do 10 mg (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowo-jelitowym.

Dzieci i młodzież

U jednego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 400 mg wystąpiły: wymioty, biegunka i brak łaknienia, u innego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 980 mg wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek i biegunka.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitor kinazy białkowej
kod ATC: L01EA01

Mechanizm działania

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Działanie farmakodynamiczne

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) z dodatnim chromosomem Philadelphia.

W badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych z użyciem Bcr-Abl dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. Stem Cell Factor - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji kit. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

Skuteczność imatynibu jest oceniana na podstawie stopnia całkowitej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub zwiększone przeżycie.

Przeprowadzono trzy duże, międzynarodowe, otwarte badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów: z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym lub w fazie akceleracji; z innym typem białaczki ale z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów z CML w fazie przewlekłej po uprzednim niepowodzeniu leczenia interferonem alfa (IFN). Przeprowadzono jedno duże, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci i młodzież.

We wszystkich badaniach klinicznych 38–40% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 10–12% pacjentów było w wieku ≥ 70 lat.

Faza przewlekła, nowo rozpoznana

W badaniu tym, będącym badaniem III fazy u dorosłych pacjentów porównywano monoterapię imatynibem z leczeniem interferonem alfa (IFN) z cytarabiną (Ara-C). Pacjenci niewykazujący odpowiedzi [brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. *Complete Haematological Response* - CHR) w 6 miesiącu, zwiększenie liczby białych krwinek, brak większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *Major Cytogenetic Response* - MCyR) w 24. miesiącu], utratę odpowiedzi (utrata CHR lub MCyR) lub ciężką nietolerancję leczenia mogli być przeniesieni do alternatywnego ramienia badania. Grupa pacjentów leczonych imatynibemotrzymywała dawkę 400 mg/dobę. Grupie leczonych IFN podawano dawkę docelową 5 mln j.m./m² pc./dobę podskórną w kombinacji z podawanym podskórną przez 10 dni w miesiącu Ara-C w dawce 20 mg/m² pc./dobę.

Całkowita liczba 1106 pacjentów została randomizowana do dwóch grup po 553 osoby każda. Charakterystyka pacjentów była podobna przed podaniem leku w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 18–70 lat). 21,9% stanowili pacjenci ≥ 60 lat. 59% pacjentów stanowili mężczyźni a 41% kobiety; 89,9% stanowiła rasa kaukaska a 4,7% rasa czarna. Siedem lat po włączeniu ostatniego pacjenta mediana okresu leczenia pierwszego rzutu wynosiła, odpowiednio, 82 i 8 miesiący w grupie pacjentów otrzymujących imatyniboraz w grupie leczonej IFN. Mediana okresu leczenia drugiego rzutu imatynibem wynosiła 64 miesiące. U pacjentów przyjmujących imatynib w leczeniu pierwszego rzutu przeciętna dawka dobową wynosiła 406 ± 76 mg. Głównym parametrem skuteczności leczenia był czas przeżycia bez objawów postępu choroby. Postęp choroby był definiowany jako jedno z następujących zdarzeń: przejście w fazę akceleracji lub przełom blastyczny, śmierć, utrata CHR lub MCyR, lub u pacjentów, którzy nie osiągnęli CHR. zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia. Większa odpowiedź cytogenetyczna, odpowiedź hematologiczna, odpowiedź molekularna (ocena choroby resztkowej), czas do wystąpienia fazy akceleracji lub przełomu blastycznego i czas przeżycia były głównymi parametrami drugorzędowymi. Dane dotyczące odpowiedzi przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2 Odpowiedź na leczenie w badaniu (dane po 84 miesiącach) u pacjentów z nowo rozpoznaną CML

| (Wskaźniki najlepszej odpowiedzi) | Imatynib n=553 | IFN+Ara-C n=553 |
|--|--|--------------------|
| Odpowiedź hematologiczna | | |
| Wskaźnik CHR n (%) (56,6%)* [95% CI] | 534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%] [52,4%, 60,8%] | 313 |
| Odpowiedź cytogenetyczna | | |
| Większa odpowiedź n (%) (23,3%)* [95% CI] | 490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%] [19,9%, 27,1%] | 129 |
| Całkowita CyR n (%) | 456 (82,5%)* | 64 (11,6%)* |
| Częściowa CyR n (%) | 34 (6,1%) | 65 (11,8%) |
| Odpowiedź molekularna** | | |
| Większa odpowiedź w 12. miesiącu (%) | 153/305=50,2% | |
| * p<0,001, test Fischera | | |
| ** Odsetki odpowiedzi molekularnej są oparte na ocenie dostępnych próbek. | | |
| Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po □ 4 tygodniach): | | |
| leukocyty < 10 x 10 ⁹ /l, płytki < 450 x 10 ⁹ /l, mielocyty+metamielocyty < 5% we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne < 20%, brak pozaszpikowych ognisk białaczki | | |
| Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% Ph+ metafaz), częściowa (1–35%), mniejsza (36–65%) lub minimalna (66–95%). Większa odpowiedź (0–35%) stanowi połączenie całkowitej i częściowej. | | |
| Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: zmniejszenie ilości transkryptu Bcr-Abl we krwi obwodowej ≥ 3 logarytmy (mierzone ilościową metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym) w stosunku do wystandaryzowanych wartości wyjściowych | | |

Wskaźniki całkowitej odpowiedzi hematologicznej, większej odpowiedzi cytogenetycznej oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w leczeniu pierwszego rzutu szacowano, stosując metodę Kaplana-Meier'a, w której obserwacje przypadków bez uzyskanej odpowiedzi były cenzorowane datą ostatniego badania. Uzyskane z zastosowaniem tej metody szacowane skumulowane wskaźniki odpowiedzi u pacjentów leczonych w pierwszej linii imatynibem uległy poprawie: CHR z 96,4% do 98,4% i CCyR z 69,5% do 87,2% po, odpowiednio, 12 i 84 miesiącach leczenia.

W ciągu 7 lat obserwacji odnotowano 93 (16,8%) przypadków progresji choroby w grupie pacjentów otrzymujących imatynib: 37 (6,7%) przypadków progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego, 31 (5,6%) przypadków utraty MCyR, 15 (2,7%) utraty CHR lub wzrostu liczby WBC oraz 10 (1,8%) przypadków zgonów bez związku z CML. Natomiast w ramieniu IFN+Ara-C obserwowano 165 (29,8%) zdarzeń, z czego 130 wystąpiło podczas stosowania IFN+Ara-C jako leczenia pierwszego rzutu.

Szacowany współczynnik pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego po 84 miesiącach był istotnie większy w grupie pacjentów otrzymujących imatynib w porównaniu do pacjentów leczonych IFN (92,5% w porównaniu do 85,1%, p<0,001). Roczny współczynnik progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego zmniejszał się w miarę czasu trwania leczenia i był mniejszy niż 1% rocznie w czwartym i piątym roku. Szacowany współczynnik przeżycia bez postępu choroby po 84 miesiącach wyniósł 81,2% w ramieniu z imatynibem oraz 60,6% w ramieniu kontrolnym (p<0,001). Roczne współczynniki progresji jakiegokolwiek typu dla imatynibu także zmniejszały się w czasie.

Łącznie zmarło 71 (12,8%) pacjentów z grupy leczonej imatynibem i 85 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej IFN+Ara-C. Po 84 miesiącach szacowane przeżycie całkowite wynosi 86,4% (83, 90) w porównaniu do 83,3% (80, 87), odpowiednio dla pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej imatynibem oraz do grupy otrzymującej IFN+Ara-C ($p=0,073$, logarytmiczny test rang). Na ten punkt końcowy, czas do wystąpienia zdarzenia, duży wpływ miał wysoki odsetek pacjentów, u których zmieniono leczenie z IFN+Ara-C na imatynib. Wpływ leczenia imatynibem na przeżycie pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej był dalej badany w retrospektywnej analizie powyższych danych dotyczących imatynibu z uwzględnieniem danych z innego badania III fazy z zastosowaniem IFN+Ara-C ($n=325$) o identycznym schemacie dawkowania. W tej analizie retrospektywnej wykazano przewagę leczenia imatynibem nad leczeniem z zastosowaniem schematu IFN+Ara-C w zakresie wpływu na czas całkowitego przeżycia ($p<0,001$); w ciągu 42 miesięcy zmarło 47 (8,5%) pacjentów leczonych imatynibem i 63 (19,4%) pacjentów leczonych wg schematu IFN+Ara-C.

Stopień odpowiedzi cytogenetycznej i odpowiedzi molekularnej miał wyraźny wpływ na długoterminowe wyniki leczenia wśród pacjentów otrzymujących imatynib. Podczas, gdy szacunkowo 96% (93%) pacjentów z CCyR (PCyR) w 12. miesiącu było wolnych od progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego po 84 miesiącach, jedynie u 81% pacjentów bez MCyR w 12. miesiącu nie doszło do progresji do zaawansowanej fazy CML po 84 miesiącach trwania badania (całkowite $p<0,001$, $p=0,25$ pomiędzy CCyR a PCyR). U pacjentów ze zmniejszeniem ilości transkrypcji Bcr-Abl nie mniejszej niż 3 logarytmy po 12 miesiącach prawdopodobieństwo pozostawania w grupie bez progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego wynosiło 99% po 84 miesiącach. Podobne obserwacje zebrano w oparciu o analizę badania po 18 miesiącach.

W badaniu tym możliwe było zwiększenie dawki z 400 mg na dobę do 600 mg na dobę, a następnie z 600 mg na dobę do 800 mg na dobę. Po 42 miesiącach obserwacji u 11 pacjentów nastąpiła potwierdzona utrata (w ciągu 4 tygodni) odpowiedzi cytogenetycznej. Wśród tych 11 pacjentów u 4 dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, przy czym u 2 z nich odpowiedź cytogenetyczną odzyskano (u 1 pacjenta - częściową i u 1 pacjenta - całkowitą, a w tym ostatnim przypadku uzyskano również odpowiedź molekularną), natomiast wśród pozostałych 7 pacjentów, u których nie zwiększano dawki leku, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną odzyskano tylko u 1 pacjenta. U 40 pacjentów, którym dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, w porównaniu z populacją pacjentów przed zwiększeniem dawki ($n=551$) odsetek pewnych działań niepożądanych był większy. Do części z występujących działań niepożądanych należały: krwotoki z przewodu pokarmowego, zapalenie spojówek, podwyższona aktywność aminotransferaz lub stężenia bilirubiny. Inne działania niepożądane występowały z mniejszą lub równą częstością.

Faza przewlekła, niepowodzenie leczenia interferonem

532 dorosłych pacjentów było leczonych dawką początkową 400 mg. Pacjentów podzielono na trzy główne grupy: niepowodzenie w zakresie parametrów hematologicznych (29%), niepowodzenie w zakresie parametrów cytogenetycznych (35%) oraz nietolerancja interferonu (36%). Upřednio pacjenci byli leczeni IFN przez średnio 14 miesięcy w dawkach $\geq 25 \times 10^6$ j.m./tydzień. Wszyscy pacjenci byli w późnej fazie przewlekłej, a średni czas od chwili rozpoznania choroby wynosił 32 miesiące. Głównym parametrem skuteczności ocenianym w trakcie tego badania, był wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa, 0 do 35% metafaz Ph+ w szpiku kostnym).

W badaniu osiągnięto dużą odpowiedź cytogenetyczną u 65% pacjentów, w tym u 53% była to odpowiedź całkowita (potwierdzona u 43%) (tabela 3). Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 95% pacjentów.

Faza akceleracji

Do badania włączono 235 dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. U pierwszych 77 pacjentów rozpoczęto leczenie, podając lek w dawce 400 mg, a następnie po wprowadzeniu poprawek do

protokołu umożliwiającą podawanie większych dawek leku, kolejnych 158 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki 600 mg.

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki (tzn. brak blastów w szpiku i krwi, ale bez pełnej normalizacji obrazu krwi obwodowej, jak ma to miejsce w przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej) lub powrót do fazy przewlekłej CML. Potwierdzoną odpowiedź hematologiczną uzyskano u 71,5% pacjentów (tabela 3). Ważne jest, że 27,7% pacjentów osiągnęło także większą odpowiedź cytogenetyczną, w tym 20,4% pacjentów całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (potwierdzoną u 16%). Dla pacjentów leczonych dawką 600 mg obecna szacunkowa mediana przeżycia bez progresji choroby i przeżycie całkowite wynosiły, odpowiednio, 22,9 i 42,5 miesięcy.

Mieloidalny przełom blastyczny

Do badania włączono 260 pacjentów z mieloidalnym przełomem blastycznym. 95 pacjentów (37%) otrzymywało uprzednio chemioterapię z powodu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego („pacjenci uprzednio leczeni”), natomiast 165 pacjentów (63%) nie było poddanych chemioterapii („pacjenci uprzednio nieleczeni”). U pierwszych 37 pacjentów rozpoczęto leczenie podając lek w dawce 400 mg, a następnie, po wprowadzeniu do protokołu badania poprawek umożliwiającą podawanie większych dawek, kolejnych 223 pacjentów rozpoczęło leczenie od dawki 600 mg.

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej CML. Przyjęto takie same kryteria oceny jak w badaniu z udziałem pacjentów w fazie akceleracji. W tym badaniu, odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, a 22% w grupie pacjentów uprzednio leczonych). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej był większy wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg (33%), w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 400 mg (16%, $p=0,0220$). Szacuje się, że średnie przeżycie w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wynosiło odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

Limfoidalny przełom blastyczny

Do badań I fazy została włączona ograniczona liczba pacjentów ($n=10$). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wynosił 70% i utrzymywał się 2–3 miesiące.

Tabela 3 Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML

| | Badanie 0110 Dane po 37 miesiącach | Badanie 0109 Dane po 40,5 miesiąca | Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach |
|--|---|--|---|
| | Faza przewlekła niepowodzenie leczenia IFN (n=532) | Faza akceleracji (n=235) | Mieloidalny przełom blastyczny (n=260) |
| | % pacjentów | | |
| Odpowiedź hematologiczna ¹ | 95% (92,3–96,3) | 71% (65,3–77,2) | 31% (25,2–36,8) |
| Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) | 95% | 42% | 8% |
| Brak objawów białaczki (NEL) | Nie dotyczy | 12% | 5% |
| Powrót do fazy przewlekłej (RTC) | Nie dotyczy | 17% | 18% |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna ² | 65% (61,2–69,5) | 28% (22,0–33,9) | 15% (11,2–20,4) |
| Całkowita (Potwierdzona ³) [95% CI] | 53% (43%) [38,6–47,2] | 20% (16%) [11,3–21,0] | 7% (2%) [0,6–4,4] |
| Częściowa | 12% | 7% | 8% |
| <p>¹ Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach): CHR (ang. <i>Complete Haematological Response</i>): badanie 0110 [leukocyty $< 10 \times 10^9/l$, płytki krwi $< 450 \times 10^9/l$, mielocyty+metamielocyty $< 5\%$ we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne $< 20\%$, brak ognisk hemopozy pozaszpikowej], w badaniach 0102 oraz 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym $< 5\%$ i brak pozaszpikowych ognisk białaczki] NEL (ang. <i>No Evidence of Leukaemia</i>): kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ (tylko w badaniach 0102 i 0109) RTC (ang. <i>Return to Chronic Phase</i>): $< 15\%$ blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 30\%$ blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 20\%$ granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby (tylko w badaniach 0102 i 0109)</p> <p>² Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).</p> <p>³ Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.</p> | | | |

Dzieci i młodzież

26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m² pc./dobę (n=5), 340 mg/m² pc./dobę (n=9), 440 mg/m² pc./dobę (n=7) i 570 mg/m² pc./dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogetyczną, odsetek MCyR wynosił 77%.

51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg/m² pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. CHR-

complete haematological response) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65% pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR – complete cytogenetic response), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR – partial cytogenetic response) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. MCyR - major cytogenetic response) u 81% pacjentów. Większość pacjentów osiągnęło CCyR między 3 a 10 miesiącem z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie analizy Kaplana-Meiera, wynoszącą 5,6 miesiąca.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (bcr-abl translokacja) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne w Ph+ ALL

Nowo rozpoznana Ph+ ALL

W badaniu kontrolowanym (ADE10) porównującym imatynib z chemioterapią indukcyjną u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nowo rozpoznaną chorobą, imatynib stosowany w monoterapii spowodował istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej niż chemioterapia (96,3% w porównaniu do 50%; $p=0,0001$). Kiedy u pacjentów bez odpowiedzi lub ze słabą odpowiedzią na chemioterapię wprowadzono imatynib, całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 9 z 11 pacjentów (81,8%). Ten efekt kliniczny związany był z większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcr-abl po 2 tygodniach leczenia wśród pacjentów leczonych imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią ($p=0,02$). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 3) i po 8 tygodniach po indukcji, a ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu ramieniach badania. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, okresie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, jednak pacjenci, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną i minimalną chorobę resztkową osiągnęli lepsze wyniki zarówno w odniesieniu do czasu trwania remisji ($p=0,01$) jak i czasu przeżycia bez choroby ($p=0,02$).

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 3) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

Tabela 4 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem

| Badanie ADE10 | |
|---------------------------------|---|
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1 |
| Indukcja remisji | DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² iv. (1 h) dzień 1; Ara-C 60 mg/m ² iv., dni 22-25, 29-32 |
| Konsolidacja leczenia I, III, V | MTX 500 mg/m ² iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² doustnie, dzień 1-20 |
| Konsolidacja leczenia II, IV | Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5 |
| Badanie AAU02 | |

| | |
|--|---|
| Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL) | Daunorubicyna 30 mg/m ² iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² iv., dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL) | Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h iv.(3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1 |
| Badanie ADE04 | |
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1 |
| Leczenie indukcyjne I | DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² iv., dni 6-7, 13-14 |
| Leczenie indukcyjne II | CP 1 g/m ² iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² doustnie, dni 26-46 |
| Konsolidacja leczenia | DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; Windezyna 3 mg/m ² i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m ² iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 5 |
| Badanie AJP01 | |
| Leczenie indukcyjne | CP 1,2 g/m ² iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m ² iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizon 60 mg/m ² /doba doustnie |
| Konsolidacja leczenia | Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cykli |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 1,3 g/m ² iv., dzień 1; prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-5 |
| Badanie AUS01 | |
| Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne | Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 1-3; Winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; Doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m ² iv. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia) |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; Prednizon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy |
| Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego. | |
| Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie | |

Dzieci i młodzież

Do badania I2301, będącego otwartym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym sekwencyjnym badaniem kohortowym III fazy włączono w sumie 93 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 do 22 lat) z Ph (+) ALL, którym podawano imatinib (340 mg/m² pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatinib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym imatinib w poszczególnych kohortach; przy czym kohorta 1 otrzymywała leczenie produktem leczniczym imatinib o najmniejszej intensywności, a kohorta 5 otrzymywała leczenie o największej intensywności (najdłuższy czas trwania liczony w dniach z ciągłym, codziennym podawaniem produktu leczniczego

imatinib w pierwszych cyklach chemioterapii). Nieprzerwana, codzienna ekspozycja na imatinib na wczesnym etapie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią w kohorcie 5 (n=50) spowodowała poprawę 4-letniego przeżycia bez zdarzeń (EFS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (n=120), która otrzymywała standardową chemioterapię bez produktu leczniczego imatinib (odpowiednio 69,6% w porównaniu z 31,6%). Szacowane 4-letnie przeżycie całkowite (OS) w kohorcie 5 wyniosło 83,6% w porównaniu z 44,8% w historycznej grupie kontrolnej. U 20 z 50 (40%) pacjentów z kohorty 5 dokonano przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 5 Schemat chemioterapii stosowany w skojarzeniu z imatinibem w badaniu I2301

| | |
|--------------------------------------|--|
| Konsolidacja blok 1 (3 tygodnie) | VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² pc./dobę, iv.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15 |
| Konsolidacja blok 2 (3 tygodnie) | Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru |
| Reindukcja blok 1 (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m ² pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21 |
| Intensyfikacja blok 1 (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m ² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m ² pc., im.): dzień 44 |
| Reindukcja blok 2 (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): Dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m ² pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21 |
| Intensyfikacja blok 2 (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 |

| | |
|--|---|
| | MESNA (150 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m ² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m ² pc., im.): dzień 44 |
| Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1-4 | Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² pc., iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² pc., iv.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² pc., iv.): dni 29-33 MESNA IV dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 34-43 |
| Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykl 5 | Napromienianie czaszki (Tylko blok 5) 12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów zaklasyfikowanych jako pozostających w stanie CNS1 i CNS2 w chwili rozpoznania 18 Gy w 10 frakcjach u pacjentów zaklasyfikowanych, jako pozostających w stanie CNS3 w chwili rozpoznania VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): days 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /day, po.): dni 11-56 (wstrzymanie 6-MP podczas 6-10 dni napromieniania czaszki poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6-MP 1-szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.) Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12 | VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

G-CSF = czynnik stymulujący kolonie granulocytarne, VP-16 = etopozyd, iv. = dożylnie, sc. = podskórnym, IT = dooponowo, po. = doustnie, im. = domięśniowo, ARA-C = cytarabina, CPM = cyklofosfamid, VCR = winkrystyna, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicyna, 6-MP = 6-merkaptopuryna, E.Coli L-ASP = L-Asparaginaza, PEG-ASP = PEG-Asparaginaza, MESNA= 2-merkaptotanosulfonian sodowy, iii= lub do czasu, gdy stężenie MTX wyniesie < 0,1 µM, q6h = co 6 godz., Gy= Gray

Badanie AIT07 było wieloośrodkowym, otwartym, badaniem II/III fazy z randomizacją, z udziałem 128 pacjentów (w wieku 1 do < 18 lat) leczonych imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Dane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa wydają się być zgodne z profilem bezpieczeństwa imatynibu u pacjentów z Ph+ ALL.

Nawracająca/oporna na leczenie Ph+ ALL

Po podaniu imatynibu w monoterapii pacjentom z nawracającą/oporną na leczenie Ph+ ALL u 53 z 411 pacjentów, u których odpowiedź była możliwa do oceny, wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 30% (9% odpowiedzi całkowitej), a wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej wyniósł 23%. (Co istotne, 353 z 411 pacjentów otrzymywało leczenie według rozszerzonego programu dostępu, bez zebrania danych dotyczących pierwszej odpowiedzi). Mediana czasu do progresji w całej populacji 411 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie Ph+ ALL wahała się od 2,6 do 3,1 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia u 401 pacjentów podlegających ocenie wahała się od 4,9 do 9 miesięcy. Podobne dane uzyskano po powtórnej analizie z udziałem tylko pacjentów w wieku 55 lat i starszych.

Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę. U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto rearanżacje genu PDGFR wystąpiła odpowiedź hematologiczna (2 CHR i 1 PHR). Wiek tych pacjentów wahał się od 20 do 72 lat.

Prowadzono obserwacyjny rejestr (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR- β , leczonych produktem leczniczym imatynibu. Dwudziestu trzech pacjentów włączonych do tego rejestru otrzymywało imatynibu w dawce dobowej o medianie 264 mg (zakres: 100 do 400 mg) przez medianę 7,2 lat (zakres 0,1 do 12,7 lat). Z uwagi na obserwacyjny typ tego rejestru, dane dotyczące oceny hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej były dostępne odpowiednio dla 22, 9 i 17 z 23 włączonych pacjentów. Przyjmując zachowawcze założenie, że pacjenci z brakującymi danymi byli pacjentami bez odpowiedzi, CHR obserwowano u 20/23 (87%) pacjentów, CCyR u 9/23 (39,1%) pacjentów, a MR u 11/23 (47,8%) pacjentów. Obliczając wskaźnik odpowiedzi na podstawie danych pochodzących od pacjentów z przynajmniej jedną ważną oceną, wskaźnik odpowiedzi CHR, CCyR i MR wyniósł odpowiednio 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) i 11/17 (64,7%).

Ponadto, donoszono o przypadkach kolejnych 24 pacjentów z MDS/MPD opisanych w 13 publikacjach. 21 pacjentów otrzymywało imatynib w dawce 400 mg na dobę, a kolejnych 3 pacjentów było leczonych mniejszymi dawkami. U 11 pacjentów wykryto rearanżacje genu PDGFR, 9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR), a 1 pacjent – odpowiedź częściową (PHR). Wiek tych pacjentów wynosił od 2 do 79 lat. W ostatniej publikacji przedstawiono uaktualnione dane dotyczące 6 z 11 wspomnianych pacjentów, zgodnie z którymi wszyscy ci pacjenci pozostawali w fazie remisji cytogenetycznej (zakres 32-38 miesięcy). W tej samej publikacji opisywano dane z długoterminowej obserwacji 12 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR (5 pacjentów z badania B2225). Wspomniani pacjenci imatynib średnio przez 47 miesięcy (zakres 24 dni – 60 miesięcy). U 6 z tych pacjentów czas obserwacji w chwili obecnej przekracza 4 lata. U 11 pacjentów całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CHR) wystąpiła szybko; u dziesięciu pacjentów anomalie cytogenetyczne ustąpiły całkowicie i obserwowano również zmniejszenie się lub zanik liczby transkryptów fuzyjnych mierzonych za pomocą RT-PCR. Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna utrzymywała się odpowiednio przez 49 miesięcy (zakres 19-60) i 47 miesięcy (zakres 16-59). Całkowite przeżycie od chwili postawienia rozpoznania wynosi 65 miesięcy od chwili postawienia rozpoznania (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z MDS/MPD. W 4 publikacjach opisano 5 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 92,5 do 340 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, odpowiedź cytogenetyczną i (lub) odpowiedź kliniczną.

Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków

otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia, układu mięśniowo-szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z HES/CEL. W 3 publikacjach opisano 3 pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m² pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST

Przeprowadzono jedno, międzynarodowe, randomizowane, niekontrolowane, otwarte badanie drugiej fazy z udziałem pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST). Do badania włączono i randomizowano 147 pacjentów, którzy otrzymywali doustnie 400 lub 600 mg imatynibu jeden raz na dobę przez okres do 36 miesięcy. Pacjenci byli w wieku od 18 do 83 lat z rozpoznaną Kit pozytywną, złośliwą, nieoperacyjną i (lub) z przerzutami postacią GIST. Przeprowadzono rutynowe badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem Kit (A-4502, królicza poliklonalna surowica odpornościowa, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) zgodnie z analizą prowadzoną złożoną metodą awidynabiotyna-peroksydaza po odzyskaniu antygeny.

Pierwszorzędowe kryterium skuteczności ustalono na podstawie obiektywnego odsetka odpowiedzi. Guzy musiały być mierzalne przynajmniej w jednym ognisku choroby, a charakterystyka odpowiedzi opierała się na kryteriach SWOG (ang. Southwestern Oncology Group). Wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6 Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniu STIB2222 (GIST)

| | Wszystkie dawki (n=147) | |
|----------------------|------------------------------|---------------|
| | 400 mg (n=73) | 600 mg (n=74) |
| | Najlepsza odpowiedź n (%) | |
| Odpowiedź całkowita | 1 (0,7) | |
| Odpowiedź częściowa | 98 (66,7) | |
| Stabilizacja choroby | 23 (15,6) | |
| Progresja choroby | 18 (12,2) | |
| Nieoceniałne | 5 (3,4) | |
| Nieznane | 2 (1,4) | |

Nie było różnicy w stopniu odpowiedzi między obu grupami. Znaczna liczba pacjentów ze stabilizacją choroby w czasie analizy tymczasowej uzyskała częściową odpowiedź w wyniku dłuższego leczenia (mediana czasu obserwacji 31 miesięcy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 13 tygodni (95% CI 12–23). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u osób z odpowiedzią wynosiła 122 tygodnie (95% CI, 106–147), natomiast w całej populacji badania, były to 84 tygodnie (95% CI 71–109). Nie uzyskano mediany całkowitego przeżycia. Wynik analizy przeżywalności przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia po 36 miesiącach obserwacji wynosi 68%.

W dwóch badaniach klinicznych (badanie B2222 i badanie międzygrupowe S0033) dobową dawkę imatynibu zwiększono do 800 mg u pacjentów z progresją po najmniejszych dawkach dobowych w wysokości 400 mg lub 600 mg. Dawkę dobową zwiększono do 800 mg u 103 pacjentów; u 6 pacjentów uzyskano odpowiedź częściową, a u 21 pacjentów – stabilizację choroby po zwiększeniu dawki, w sumie uzyskano poprawę kliniczną u 26%. Jak wynika z dostępnych danych o bezpieczeństwie, zwiększenie dawki do 800 mg na dobę u pacjentów z progresją po najmniejszych dawkach leku w wysokości 400 mg i 600 mg na dobę wydaje się nie mieć wpływu na profil bezpieczeństwa imatynibu.

Badania kliniczne z leczeniem adjuwantowym w GIST

W leczeniu adjuwantowym stosowanie imatynibu badano w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, długoterminowym badaniu III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Z9001) z udziałem 773 pacjentów. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 91 lat. Do badania włączono pacjentów z histologicznym rozpoznaniem pierwotnego GIST z ekspresją białka Kit w badaniu immunochemicznym oraz guzem wielkości ≥ 3 cm w największym wymiarze, z całkowitą resekcją pierwotnego GIST w okresie 14-70 dni przed rejestracją. Po resekcji pierwotnego guza GIST pacjentów zrandomizowano do jednego z dwóch ramion badania: z imatynibem w dawce 400 mg/dobę lub odpowiadającym mu placebo. Leczenie było prowadzone przez rok.

Pierwszorzędnym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od nawrotu (ang. recurrence-free survival - RFS), określany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Imatynib znamienne wydłużał RFS. W grupie pacjentów otrzymujących imatynib 75% było wolnych od nawrotu po 38 miesiącach w porównaniu z 20 miesiącami w grupie otrzymującej placebo (95% CI odpowiednio [30 – nie do oceny]); [14 – nie do oceny]); (współczynnik ryzyka = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Po jednym roku całkowity wskaźnik RFS był znamienne lepszy dla grupy otrzymującej imatynib (97,7%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Ryzyko wznowy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo było zatem zmniejszone o około 89% (współczynnik ryzyka = 0,113 [0,049-0,264]).

Ryzyko nawrotu u pacjentów po operacji pierwotnego nowotworu GIST było oceniane retrospektywnie na podstawie następujących czynników prognostycznych: wielkość guza, indeks mitotyczny, umiejscowienie guza pierwotnego. Dane dotyczące indeksu mitotycznego uzyskano od 556 z 713 pacjentów z populacji ITT. W Tabeli 7 przedstawiono wyniki analizy podgrup pacjentów zgodnie z klasyfikacją ryzyka wg Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Nie zaobserwowano korzyści w grupach małego i bardzo małego ryzyka. Nie obserwowano poprawy przeżycia całkowitego.

Tabela 7 Wyniki analizy RFS badania Z9001 w klasyfikacji ryzyka wg NIH i AFIP

| Kryterium ryzyka | Poziom ryzyka | % pacjentów | Liczba zdarzeń/ Liczba pacjentów | Całkowity współczynnik ryzyka (95%CI)* | Wskaźnik RFS (%) | |
|------------------|---------------|-------------|-------------------------------------|--|---------------------|---------------------|
| | | | | | 12 miesiąc | 24 miesiąc |
| | | | | | Imatinib vs placebo | Imatinib vs placebo |
| NIH | Małe | 29,5 | 0/86 vs. 2/90 | N.E. | 100 vs. 98,7 | 100 vs. 95,5 |
| | Średnie | 25,7 | 4/75 vs. 6/78 | 0,59 (0,17; 2,10) | 100 vs. 94,8 | 97,8 vs. 89,5 |
| | Duże | 44,8 | 21/140 vs. 51/127 | 0,29 (0,18; 0,49) | 94,8 vs. 64,0 | 80,7 vs. 46,6 |
| AFIP | Bardzo małe | 20,7 | 0/52 vs. 2/63 | N.E. | 100 vs. 98,1 | 100 vs. 93,0 |
| | Małe | 25,0 | 2/70 vs. 0/69 | N.E. | 100 vs. 100 | 97,8 vs. 100 |
| | Umiarkowane | 24,6 | 2/70 vs. 11/67 | 0,16 (0,03; 0,70) | 97,9 vs. 90,8 | 97,9 vs. 73,3 |
| | Duże | 29,7 | 16/84 vs. 39/81 | 0,27 (0,15; 0,48) | 98,7 vs. 56,1 | 79,9 vs. 41,5 |

* Cały okres obserwacji (follow-up); NE – niemożliwe do oceny

Drugie, wieloośrodkowe otwarte badanie III fazy (SSG XVIII/AIO), w którym porównano 12-miesięczne leczenie imatynibem w dawce 400 mg na dobę z 36-miesięcznym leczeniem u pacjentów po chirurgicznej resekcji GIST (nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego), spełniających jeden z wymienionych warunków: średnica guza > 5 cm i indeks mitotyczny > 5/50 pól widzenia w dużym powiększeniu; lub średnica guza > 10 cm i każda wartość wskaźnika mitotycznego lub każdy wymiar guza z odsetkiem mitoz > 10/50 pól widzenia w dużym powiększeniu lub guzy, które ulegają pęknięciu do jamy otrzewnej. Łącznie 397 pacjentów wyraziło zgodę na udział w badaniu i zostali oni randomizowani do grup badawczych (199 pacjentów do grupy leczonej przez 12 miesięcy i 198 pacjentów do grupy leczonej przez 36 miesięcy). Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres 22-84 lata). Mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 54 miesiące (od daty randomizacji do momentu zakończenia zbierania danych). Od randomizacji pierwszego pacjenta do daty zakończenia upłynęły 83 miesiące.

Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez nawrotu (RFS) określany, jako okres od randomizacji do daty nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek powodu.

Leczenie imatynibem przez 36 miesięcy znacząco wydłużało czas przeżycia bez nawrotu w porównaniu z 12-miesięczną terapią imatynibem (całościowy współczynnik ryzyka (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Tabela 8, Rysunek 1).

Ponadto, 36-miesięczne leczenie imatynibem znacząco wydłużało całkowity czas przeżycia w porównaniu z 12-miesięcznym leczeniem imatynibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabela 8, Rysunek 2).

Dłuższe leczenie (> 36 miesięcy) może opóźnić wystąpienie kolejnych nawrotów; jednak wpływ tego wyniku na całkowite przeżycie pacjentów pozostaje nieznany.

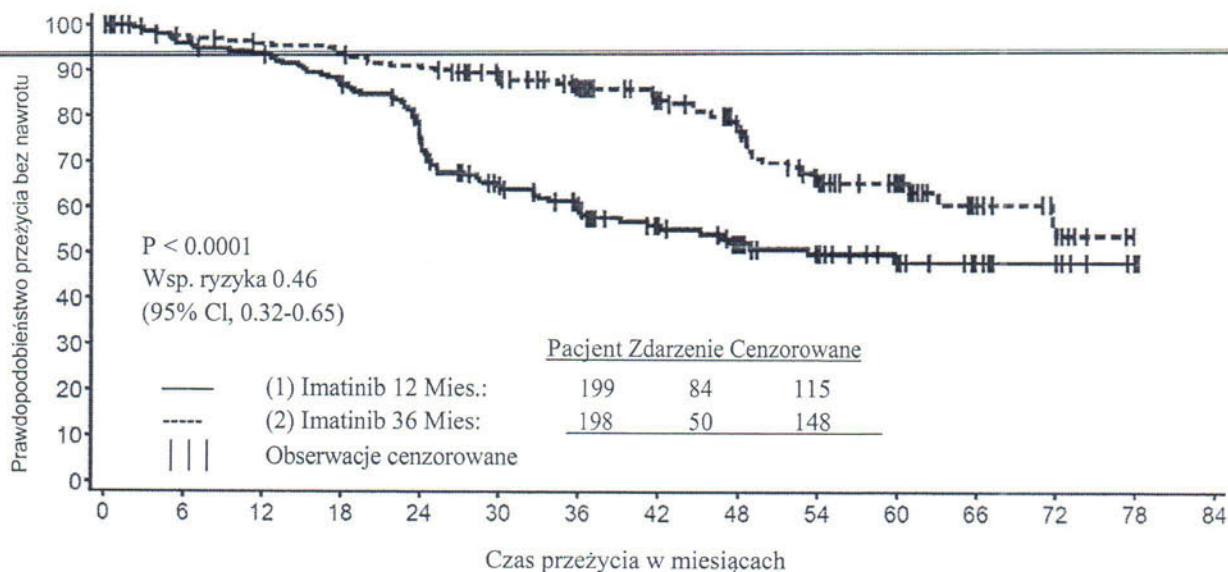
Całkowita liczba zgonów wyniosła 25 w grupie leczonej przez 12 miesięcy i 12 w grupie leczonej przez 36 miesięcy.

Analiza populacji ITT, tzn. całej populacji badania wykazała, że leczenie imatynibem przez 36 miesięcy było lepsze od leczenia trwającego 12 miesięcy. W planowanej analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie typu mutacji, HR dla RFS w przypadku leczenia trwającego 36 miesięcy u pacjentów z mutacją w eksonie 11 wyniósł 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Z uwagi na małą liczbę obserwowanych zdarzeń nie można wyciągnąć wniosków dla podgrup z innymi, rzadszymi mutacjami.

Tabela 8 12-miesięczne i 36-miesięczne leczenie imatynibem (Badanie SSGXVIII/AIO)

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

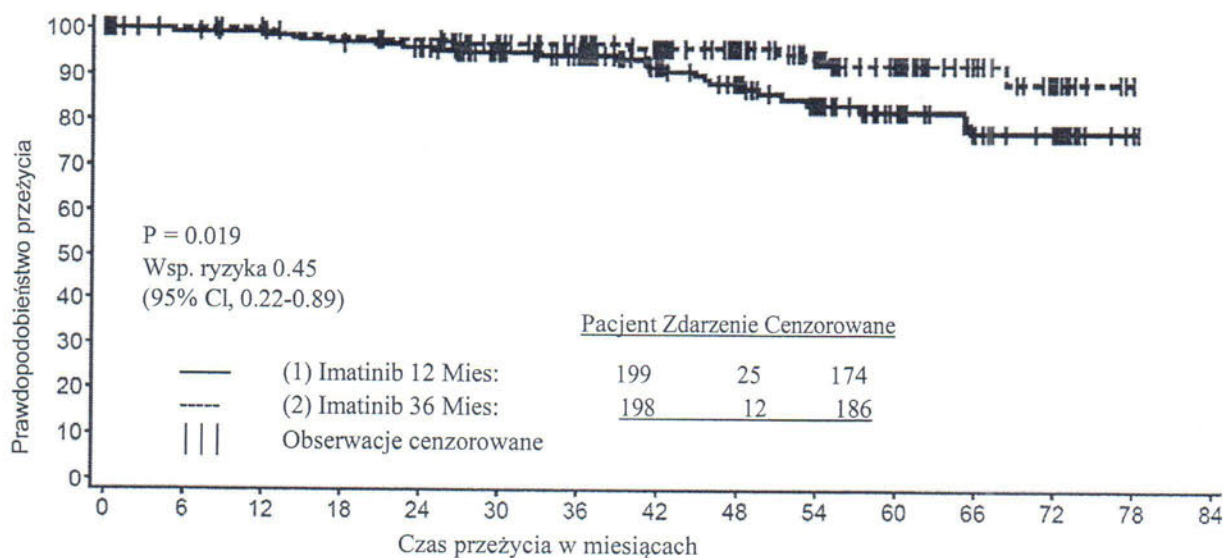
Rysunek 1 Estymator Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu przeżycia bez nawrotu (populacja ITT)



Z ryzykiem zdarzeń

(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

Rysunek 2 Estymator Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (populacja ITT)



Z ryzykiem zdarzeń

(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

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z c-Kit dodatnim GIST. W 7 publikacjach opisano przypadki 17 pacjentów z GIST (z lub bez obecności Kit oraz mutacjami PDGFR). Wiek tych pacjentów wahał się od 8 do 18 lat, a imatinib podawano zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w leczeniu przerzutów w dawkach wynoszących od 300 do 800 mg na dobę. U większości dzieci i młodzieży leczonych z powodu GIST brak jest danych potwierdzających

występowanie c-kit lub mutacji PDGFR, co mogłoby prowadzić do mieszanych rezultatów klinicznych.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem w dawce 800 mg na dobę. Wiek pacjentów z DFSP wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani jako nie kwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono dawką 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) imatynibu na dobę. Pacjent pediatryczny otrzymywał dawkę 400 mg/m² na dobę, którą stopniowo zwiększano do 520 mg/m² na dobę. U 5 pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)[(q22;q13)] lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie imatynibem.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z DFSP. W 3 publikacjach opisano 5 pacjentów z DFSP i rearanżacjami genu PDGFR. Byli to pacjenci w wieku od noworodka do 14 lat, a imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 400 do 520 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu oszacowano w zakresie dawek od 25 do 1 000 mg. Profile farmakokinetyczne w osoczu analizowano po 1 dniu oraz po 7 lub 28 dniach, kiedy stężenie imatynibu w osoczu osiągnęło stan równowagi.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym stwierdzono dużą międzyosobniczą zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu pacjentów. W przypadku podania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem, stopień wchłaniania imatynibu był minimalnie zmniejszony (11% obniżenie C_{max} i wydłużenie t_{max} o 1,5 h), z niewielkim zmniejszeniem AUC (7,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek na czczo. Nie badano wpływu uprzedniej operacji w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie leku.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro*, z zastosowaniem stężeń imatynibu o znaczeniu klinicznym, 95% imatynibu wiązało się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą i kwaśną alfa-glikoproteiną oraz w niewielkim stopniu z lipoproteiną.

Metabolizm

Głównym metabolitem imatynibu we krwi człowieka jest pochodna N-demetylowa piperazyny, która *in vitro* charakteryzuje się podobną siłą działania jak związek macierzysty. AUC metabolitu w osoczu wynosiło zaledwie 16% wartości AUC imatynibu. Wiązanie N-demetylowanego metabolitu z białkami osocza jest podobne jak w przypadku związku macierzystego.

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi ($AUC_{(0-48h)}$). Pozostała część radioaktywności we krwi była związana z obecnymi w mniejszej ilości metabolitami.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P-450 biorącym udział w biotransformacji imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ($IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$) i flukonazol ($IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5 wykazano, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym tych izoenzymów. Wartości K_i w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4 $\mu\text{mol/l}$. Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na biotransformację 5-fluorouracylu, ale w wyniku hamowania kompetycyjnego CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość K_i jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy spodziewać się interakcji po równoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego ^{14}C -imatynibu stwierdzono, że około 81% dawki wykrywane jest w ciągu 7 dni w kale (68%) i moczu (13%). 25% dawki imatynibu jest wydalane w postaci nie zmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie leku raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1 000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja leku w organizmie była 1,5–2,5-krotnie większa w stanie równowagi, kiedy lek podawano raz na dobę.

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

U pacjentów z GIST ekspozycja w stanie równowagi po podaniu tych samych dawek (400 mg na dobę) była 1,5 raza większa niż obserwowana u pacjentów z CML. Na podstawie wstępnej oceny właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z GIST znaleziono trzy wskaźniki (albuminy, krwinki białe i bilirubina), które miały statystycznie istotny wpływ na farmakokinetykę imatynibu. Zmniejszone stężenie albumin spowodowało obniżenie klirensu (CL/f); zwiększony poziom krwinek białych prowadzi do obniżenia CL/f . Jednakże zależności te nie są wystarczająco wyrażone, aby stanowiły podstawę do zmiany dawkowania. W tej populacji pacjentów, występowanie przerzutów nowotworowych w wątrobie może potencjalnie prowadzić do niewydolności wątroby i zmniejszyć metabolizm.

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę farmakokinetyki w populacji pacjentów z CML stwierdzono, że wiek pacjentów miał niewielki wpływ na objętość dystrybucji (12% zwiększenie u pacjentów > 65 lat). Zmiana ta nie ma znaczenia klinicznego. Wpływ masy ciała na klirens imatynibu jest następujący: u pacjentów o masie ciała 50 kg, średni klirens będzie wynosił 8,5 l/h, podczas gdy u pacjentów o masie ciała 100 kg - klirens zwiększy się do 11,8 l/h. Uważa się, że zmiany te nie wymagają dostosowania dawkowania w zależności od masy ciała pacjenta. Płeć pacjentów nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne imatynibu.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki u dzieci i młodzieży w zakresie od 260 do 340 mg/m² pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie AUC₍₀₋₂₄₎ w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m² pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

W oparciu o zbiorczą analizę farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hematologicznymi (CML, Ph+ ALL lub innymi zaburzeniami hematologicznymi leczonymi imatynibem) stwierdzono, że klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawartego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do -2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do takiego, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Mimo, iż wyniki analizy farmakokinetycznej wykazały istnienie znacznych różnic międzyosobniczych, średnia ekspozycja na imatynib nie wzrosła u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością tego narządu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych profil bezpieczeństwa imatynibu oceniano u szczurów, psów, małp i królików.

W badaniach toksyczności u szczurów, psów i małp po podaniu wielokrotnym stwierdzono zmiany hematologiczne o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. U szczurów i psów towarzyszyły im zmiany w szpiku.

U szczurów i psów narządem docelowym była wątroba. U obu gatunków stwierdzono łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz i nieznaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu, triglicerydów, białka całkowitego i albumin. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w wątrobie szczurów. U psów, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano ciężkie uszkodzenie wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, martwicą komórek

wątrobowych, martwicą w obrębie przewodów żółciowych i rozrostem w obrębie przewodów żółciowych.

U małp, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku małp stwierdzono zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny. U szczurów, po podaniu dawki ≥ 6 mg/kg przez 13 tygodni, obserwowano rozrost przejściowego nabłonka brodawk nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian wskaźników w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu stwierdzono zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych.

W 39-tygodniowym badaniu na małpach, dawkę NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, czyli poziom przy którym nie obserwowano działań niepożądanych) ustalono na poziomie najmniejszej dawki leku 15 mg/kg, co stanowi około 1/3 maksymalnej dawki zalecanej ludziom (800 mg) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podawanie imatynibu powodowało pogorszenie normalnie zahamowanego przewlekłego zakażenia malarią u tych zwierząt.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miało działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

W badaniach wpływu na płodność, u samców szczurów otrzymujących 60 mg/kg imatynibu przez 70 dni przed kojarzeniem, masa jąder i najądrzy oraz procent ruchliwych plemników były zmniejszone. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach ≤ 20 mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. i 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F₁, ta sama dawka spowodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do końca badania, a liczba młodych osiagających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F₁ nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F₁ wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg).

Imatynib miał działanie teratogenne u szczurów, gdy był podawany w okresie organogenezy w dawkach ≥ 100 mg/kg. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Działanie teratogenne dotyczyło: częściowego lub całkowitego braku kości czaszki, przepukliny mózgowej, nieobecności/redukcji kości czołowej i nieobecności kości ciemieniowej. Działania takiego nie obserwowano po dawkach ≤ 30 mg/kg.

W badaniu toksykologicznym, prowadzonym na młodych rozwijających się szczurach (dzień 10 70 po porodzie), nie wykazano żadnego nowego toksycznego wpływu na narządy docelowe w odniesieniu do znanych narządów docelowych u dorosłych szczurów. W badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach obserwowano wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy i separacji napletka, przy około 0,3 do 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki

340 mg/m² pc. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność przy około 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m² pc.

W 2-letnim badaniu rakotworczego działania leku na szczury podawanie imatynibu w dawce 15, 30 i 60 mg/kg mc./dobę spowodowało statystycznie istotne skrócenie czasu życia samców po dawkach 60 mg/kg mc./dobę i samic po dawkach \geq 30 mg/kg mc./dobę. Badanie histopatologiczne martwych osobników jako główną przyczynę śmierci lub powód uśmiercenia zwierząt laboratoryjnych wykazało kardiomiopatię (u szczurów obu płci), przewlekłą postępującą chorobę nerek (u samic) oraz brodawczaka gruczołu napletkowego. Narządami docelowymi dla zmian nowotworowych były nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł napletkowy i łechtaczkowy, jelito cienkie, przytarczyce, nadnercza oraz dno żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci i młodzieży (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) wynosiła 15 mg/kg mc./dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyc, łagodnych i złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaków/raków dna żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci i młodzieży (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oraz znaczenie danych z badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie zostały jeszcze wyjaśnione.

Do zmian nienowotworowych nie obserwowanych we wcześniejszych badaniach przedklinicznych należały zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, w trzustce, w narządach układu wewnątrzwydzielniczego i w zębach. Najważniejsze zmiany to przerost mięśnia sercowego i rozstrzeń jam serca, prowadzące u niektórych zwierząt do objawów niewydolności serca.

Substancja czynna imatynib wykazuje zagrożenie dla środowiska dla organizmów żyjących w materiałach osadowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza 6 cps (E464)
Celuloza mikrokrystaliczna pH 102
Krospowidon
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza 6 cps (E464)
Talk (E553b)
Glikol propylenowy
Żółty tlenek żelaza (E172)

Czerwony tlenek żelaza (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry PVC/PVdC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Blistry Aluminium/Aluminium

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imatinib Accord, 100 mg, tabletki powlekane

Blistry PVC/PVdC/Aluminium lub blistry Aluminium/Aluminium.

Opakowania zawierające po 20, 60, 120 lub 180 tabletek powlekanych.

Dodatkowo Imatinib Accord, 100 mg, tabletki są dostępne w blistrze perforowanym PVC/PVdC/Aluminium, podzielnym na dawki pojedyncze, w opakowaniach po 30x1, 60x1, 90x1 120x1 lub 180x1 tabletek powlekanych.

Imatinib Accord, 400 mg, tabletki powlekane

Blistry PVC/PVdC/Aluminium lub blistry Aluminium/Aluminium.

Opakowania zawierające po 10, 30 lub 90 tabletek powlekanych.

Dodatkowo Imatinib Accord, 400 mg, tabletki są też dostępne w blistrze perforowanym PVC/PVdC/Aluminium, podzielnym na dawki pojedyncze, w opakowaniach po 30x1, 60x1 lub 90x1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Hiszpania

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Imatinib Accord, 100 mg, tabletki powlekane

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

Imatinib Accord, 400 mg, tabletki powlekane

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01 lipca 2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 kwietnia 2018 r

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

accord

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

**Imatinib Accord, 100 mg,
tabletki powlekane**
**Imatinib Accord, 400 mg,
tabletki powlekane**

Imatynib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

II. Co to jest lek Imatinib Accord i w jakim celu się go stosuje

ę. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Accord

β. Jak stosować lek Imatinib Accord

ϕ. Możliwe działania niepożądane

ϕ. Jak przechowywać lek Imatinib Accord

ϕ. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Imatinib Accord i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Accord jest lekiem zawierającym substancję czynną o nazwie Imatynib. Lek ten działa poprzez hamowanie wzrostu nieprawidłowych komórek w przebiegu chorób wymienionych poniżej. Należą do nich niektóre rodzaje nowotworów.

Lek Imatinib Accord jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z:

† Przewlekłą białaczką szpikową (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*). Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.

† Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*). Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Accord hamuje wzrost tych komórek.

Lek Imatinib Accord jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

† Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*). Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Accord hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

† Zespołem hipereozynofilowym (HES - ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL - ang.

10 1089 8 6011265

accord

Imatinib Accord
100 mg / 400 mg



Imatinib Accord
100 mg / 400 mg

accord

10 1089 8 6011265

KOTIJA BIPHA

Carmona H.

Chronic Eosinophilic Leukemia). Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Accord hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu

pokarmowego (GIST – ang. Gastrointestinal Stromal Tumours). GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.

Guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP – ang. dermatofibrosarcoma protuberans). DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Accord hamuje wzrost tych komórek.

W pozostałej części ulotki będą używane skróty nazw chorób wymienionych powyżej.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania i zasadności podawania leku Imatinib Accord, należy skierować je do lekarza.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Accord

Lek Imatinib Accord jest zapisywany pacjentom tylko przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu leków podawanych w leczeniu nowotworów krwi lub nowotworów litych.

Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza, nawet jeśli różnią się one od ogólnych informacji zawartych w tej ulotce.

Kiedy nie stosować leku Imatinib Accord:

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

— jeśli pacjent ma uczulenie na imatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
Jeśli ta informacja dotyczy pacjenta, powinien powiedzieć o tym lekarzowi zanim przyjmie lek Imatinib Accord.

W razie podejrzenia uczulenia, ale braku pewności, należy zasięgnąć rady lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Accord należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby wątroby, nerek lub serca
- jeśli pacjent przyjmuje lek lewotyrosynę po usunięciu tarczycy.
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek Imatinib Accord może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

- jeśli podczas przyjmowania leku Imatinib Accord u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).
Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych punktów odnosi się do pacjenta, należy powiedzieć o tym lekarzowi zanim pacjent przyjmie lek.

Podczas stosowania leku Imatinib Accord pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Imatinib Accord nastąpi bardzo szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Accord może powodować zatrzymanie wody w organizmie (zatrzymanie płynów o ciężkim przebiegu).

Podczas przyjmowania leku Imatinib Accord stan zdrowia pacjenta będzie podlegał regularnej ocenie przez lekarza, pozwalającej stwierdzić czy leczenie lekiem Imatinib Accord jest skuteczne. Badania krwi i pomiar masy ciała będą regularnie wykonywane w czasie przyjmowania tego leku.

Dzieci i młodzież

Lek Imatinib Accord jest stosowany także w leczeniu dzieci i młodzieży z CML. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży z CML poniżej 2 lat. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży z Ph-dodatnią ALL jest ograniczone, a doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących lek Imatinib Accord może wystąpić wolniejszy wzrost niż normalnie. Lekarz będzie kontrolował wzrost w czasie regularnych wizyt.

Imatinib Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować, także tych, które wydawane są bez recepty (takie jak paracetamol) oraz o lekach ziołowych (takich jak ziele dziurawca). Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Imatinib Accord, jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Accord, co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Accord będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Accord na niektóre inne leki.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imatinib Accord nie jest zalecany dla kobiet w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ może zaszkodzić dziecku. Lekarz przedstawi możliwe zagrożenia mogące wystąpić w trakcie przyjmowania leku Imatinib Accord w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogły zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Accord i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Accord i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Accord, powinni skonsultować się z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Podczas przyjmowania leku Imatinib Accord mogą wystąpić zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi czy maszyn do czasu, aż pacjent poczuje się znowu dobrze.

3. Jak stosować lek Imatinib Accord

Lekarz przepisał lek Imatinib Accord z powodu ciężkiego stanu pacjenta. Lek Imatinib Accord może pomóc poprawić ten stan. Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Там фацеуты. Jest ważne aby stosować lek tak długo, jak to zalecił lekarz lub farmaceuta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Accord, jeśli nie zaleci tego lekarz. Jeśli pacjent nie może przyjąć przepisanej przez lekarza leku lub uważa, że go nie potrzebuje, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

W jakiej dawce przyjmuje się lek Imatinib Accord

Stosowanie u pacjentów dorosłych

Lekarz określi dokładną liczbę tabletek leku Imatinib Accord, którą należy przyjmować.

W przypadku leczenia CML:

Zależnie od stanu pacjenta dawka początkowa wynosi zazwyczaj 400 mg lub 600 mg:

- 400 mg przyjmowane jako 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg raz na dobę.
- 600 mg przyjmowane jako 6 tabletek po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg i 2 tabletki po 100 mg raz na dobę.

- W przypadku leczenia GIST:

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana raz na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (8 tabletek po 100 mg lub 2 tabletki po 400 mg), należy przyjmować 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg rano i 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg wieczorem.

W przypadku leczenia Ph-positive ALL:

Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 tabletek po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg i 2 tabletki po 100 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia MDS/MPD:

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg raz na dobę.

W przypadku leczenia HES/CEL:

Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 tabletkę po 100 mg raz na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg raz na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W przypadku leczenia DFSP:

Dawka dobową wynosi 800 mg, przyjmowana jako 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg rano i 4 tabletki po 100 mg lub 1 tabletkę po 400 mg wieczorem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz określi ilość tabletek leku Imatinib Accord, którą należy podać dziecku. Dawka leku będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu. Całkowita dawka dobową u dzieci i młodzieży nie może być większa niż 800 mg w leczeniu CML oraz 600 mg w leczeniu Ph-dodatniej ALL. Dawkę można podawać dziecku raz na dobę lub podzielić ją na dwie dawki (połowę dawki rano i połowę dawki wieczorem).

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Kiedy i jak przyjmuje się lek Imatinib Accord

- Lek Imatinib Accord należy przyjmować wraz z posiłkiem w celu ochrony żołądka w czasie przyjmowania leku Imatinib Accord.
- Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek, może rozpuścić je w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego:

- Należy użyć około 50 ml na każdą tabletkę 100 mg lub 200 ml na każdą tabletkę 400 mg.
- Mieszać łyżeczką do czasu, aż tabletki rozpuszczą się całkowicie.
- Po rozpuszczeniu tabletki, należy natychmiast wypić całą zawartość szklanki. Ślady rozpuszczonych tabletek mogą pozostać na szklance.

Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Accord

Należy przyjmować lek Imatinib Accord codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Accord

Pacjenci, którzy przyjęli przypadkowo zbyt dużą ilość tabletek powinni natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.


Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Accord

- Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę, powinien przyjąć ją tak szybko, jak tylko sobie o niej przypomni. Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć dawkę, o której pacjent zapomniał.
- Następnie kontynuować zwykły schemat dawkowania.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Zwykle są one łagodne do umiarkowanych. Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy


КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

— należy pamiętać powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z poniżej podanych objawów niepożądanych:
 Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) lub często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób):

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Accord może powodować zatrzymanie wody w organizmie (zatrzymanie płynów o ciężkim przebiegu).
- Objawy zakażenia, takie jak gorączka, silne dreszcze, ból gardła i wrzody w jamie ustnej. Lek Imatinib Accord może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

Niezbyt często (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób) lub rzadko (może dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 osób):

- Ból w klatce piersiowej, nieregularny rytm serca (objawy problemów z sercem).
- Kaszel, trudności w oddychaniu lub ból podczas oddychania (objawy problemów z płucami).
- Uczucie pustki w głowie, zawroty głowy lub omdlenia (objawy niskiego ciśnienia tętniczego krwi).
- Nudności z utratą apetytu, ciemne zabarwienie moczu, zażółcenie skóry lub oczu (objawy problemów z wątrobą).
- Wysypka, zaczerwienienie skóry z pęcherzami na wargach, w okolicy oczu, na skórze lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka, wypukłe czerwone lub fioletowe plamy na skórze, swędzenie, uczucie pieczenia, wysypka kropkowa (objawy problemów ze skórą).
- Silny ból brzucha, obecność krwi w wymiocinach, kale lub moczu, czarne stolce (objawy zaburzeń żołądka i jelit).
- Znacznie zmniejszona ilość oddawanego moczu, uczucie pragnienia (objawy problemów z nerkami).
- Nudności z biegunką i wymiotami, ból brzucha lub gorączka (objawy problemów z jelitami).
- Silny ból głowy, osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności z mówieniem, nagła utrata świadomości (objawy problemów z układem nerwowym, takie jak krwawienie lub obrzęk w obrębie czaszki/mózgu).
- Bładość skóry, uczucie zmęczenia i duszności, oraz ciemne zabarwienie moczu (objawy niedoboru krwinek czerwonych).
- Ból oczu lub pogorszenie widzenia, krwawienie w oczach.
- Ból bioder lub trudności w chodzeniu.
- Zdrętwienie lub uczucie zimna w palcach nóg i rąk (objawy zespołu Reynauda).
- Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
- Trudności w słyszeniu.
- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
- Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
- Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І. 

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Współwystępowanie rozległej, nasilonej wysypki, nudności, gorączki, dużej liczby niektórych krwinek białych, bądź zażółcenia skóry lub oczu (objawów żółtaczki) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Bardzo często (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- Ból głowy lub zmęczenie.
- Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność.
- Wysypka.
- Kurcze mięśni lub stawów, ból mięśni lub kości, podczas stosowania lub po zaprzestaniu stosowania leku Imatinib Accord.
- Obrzęki, takie jak obrzęki kostek lub okolic oczu.
- Zwiększenie masy ciała.

W razie nasilenia się któregośkolwiek z wymienionych wyżej objawów należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Często występujące (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób):

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (bezsenność).
- Wydzielina z oka ze swędzeniem, zaczerwienieniem i obrzękiem (zapalenie spojówek), nasilone łzawienie lub niewyraźne widzenie.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І.



- Krwotoki z nosa.
- Ból lub obrzmienie brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zgaga lub zaparcie.
- Świąd.
- Nadmierne wypadanie lub przerzedzenie włosów.
- Drętwienie dłoni lub stóp.
- Owrzodzenie jamy ustnej.
- Ból stawów z obrzękiem.
- Suchość jamy ustnej, suchość skóry lub suchość oka.
- Zmniejszenie lub zwiększenie wrażliwości skóry.
- Uderzenia gorąca, dreszcze lub pocenie nocne.

W razie nasilenia się któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zacerwienie lub obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

W razie nasilenia się któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
 Al. Jerozolimskie 181C
 02-222 Warszawa
 tel.: + 48 22 49 21 301
 faks: + 48 22 49 21 309
 Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
 Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Imatinib Accord

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blisterze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Blistry PVC/PVdC/Aluminium
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
- Blistry Aluminium/Aluminium
Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.
- Nie stosować leku z opakowań, które zostały uszkodzone lub noszą ślady otwierania.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І. 

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Imatinib Accord

- Substancją czynną leku jest metanosulfonian imatynibu.

Każda tabletką powlekana leku Imatinib Accord 100 mg zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Każda tabletką powlekana leku Imatinib Accord 400 mg zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, krospowidon, hypromeloza 6 cps (E464), magnezu stearynian i bezwodna krzemionka koloidalna. Otoczka kapsułki składa się z hypromelozy 6 cps (E464), talku (E553b), glikolu propylenowego, żółtego tlenku żelaza (E172) i czerwonego tlenku żelaza (E172).

Jak wygląda lek Imatinib Accord i co zawiera opakowanie

Imatinib Accord, 100 mg, tabletki powlekane są to brązowopomarańczowe, okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, z symbolami „IM” i „T1” wytłoczonymi nad i pod linią podziału po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Imatinib Accord, 400 mg, tabletki powlekane są to brązowopomarańczowe, owalne, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, z symbolami „IM” i „T2” wytłoczonymi nad i pod linią podziału po jednej stronie, bez oznaczenia po drugiej stronie.

Imatinib Accord, 100 mg, tabletki powlekane są też dostępne w opakowaniach zawierających po 20, 60, 120 lub 180 tabletek, ale nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

Dodatkowo Imatinib Accord, 100 mg, tabletki są dostępne w blisterze perforowanym PVC/PVdC/Aluminium, podzielonym na dawki pojedyncze, w opakowaniach po 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 lub 180x1 tabletek powlekanych.

Imatinib Accord, 400 mg, tabletki powlekane są dostępne w

opakowaniach zawierających po 10, 30 lub 90 tabletek, ale nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

Dodatkowo Imatinib Accord, 400 mg, tabletki są dostępne w blisterze perforowanym PVC/PVdC/Aluminium, podzielonym na dawki pojedyncze, w opakowaniach po 30x1, 60x1 lub 90x1 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny

Accord Healthcare S.L.U.


World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 0^a planta, 08039 Barcelona, Hiszpania

Wytwórca

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,
ul. Lutomska 50, 05-200 Pabianice, Polska

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2021.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Românian

accord

Prospect: Informații pentru utilizator

**Imatinib Accord 100 mg
comprimate filmate**

**Imatinib Accord 400 mg
comprimate filmate**

Imatinib

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- ! Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- ! Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- ! Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- ! Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Imatinib Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Accord
3. Cum să luați Imatinib Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Imatinib Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Imatinib Accord și pentru ce se utilizează

Imatinib Accord este un medicament care conține o substanță activă denumită imatinib. Acest medicament acționează prin inhibarea creșterii celulelor anormale în cazul bolilor enumerate mai jos. Acestea includ unele tipuri de cancer.

Imatinib Accord este un tratament pentru adulți, copii și adolescenți pentru:

! **Leucemia granulocitară cronică (LGC).** Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia granulocitară cronică este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite granulocite) încep să se înmulțească necontrolat.

! **Leucemia limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph-pozitiv).** Leucemia este un cancer al globulelor albe ale sângelui. De obicei, aceste globule albe ajută organismul să lupte împotriva infecțiilor. Leucemia limfoblastică acută este o formă de leucemie în care anumite globule albe anormale (denumite limfoblaști) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă creșterea acestor celule.

! **Imatinib Accord este un tratament pentru adulți pentru:**
! **Sindroamele mielodisplazice/ neoplazmele mieloproliferative (BMD/BMP).** Acestea reprezintă un grup de boli sanguine în care unele celule din sânge încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă înmulțirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

! **Sindromul hipereozinofilic (SHE) și/sau leucemia eozinofilică cronică (LEC).** Acestea sunt boli sanguine în care unele celule din sânge (numite eozinofile) încep să se înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă înmulțirea acestor celule într-un anumit subtip al acestor boli.

КОPIЯ ВІРНА

САНЧЕНКО І.І.



| Tumorile stromale gastrointestinale maligne (GIST). GIST este un
 | cancer al stomacului și intestinelor. Acesta apare din înmulțirea
 | necontrolată a celulelor în țesuturile secundare ale acestor organe.
 | Protuberanțe dermatofibrosarcomatoase (PDFS). PDFS este un
 | cancer al țesutului de sub piele, în care anumite celule încep să se

| înmulțească necontrolat. Imatinib Accord inhibă creșterea acestor
 | celule.

| În acest prospect, vor fi utilizate abrevierile atunci când se va face referire
 | la aceste afecțiuni.

| Dacă aveți întrebări cu privire la modul în care acționează Imatinib Accord
 | sau motivul pentru care v-a fost prescris acest medicament, întrebați-l pe
 | medicul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Imatinib Accord

| Imatinib Accord vă va fi prescris numai de un medic cu experiență în ceea
 | ce privește medicamentele pentru tratamentul cancerelor sanguine sau
 | tumorilor solide.

| Luați cu atenție toate instrucțiunile oferite de medicul dumneavoastră,
 | chiar dacă acestea diferă față de informațiile generale din acest
 | prospect.

Nu luați Imatinib Accord:

| dacă sunteți alergic la imatinib sau la oricare dintre celelalte
 | componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

| Dacă acestea sunt valabile în cazul dumneavoastră, spuneți medicului

КОПІЯ ВІРНА
 Санченко І.І.



„dumneavoastră și nu luați Imatinib Accord.” - - - - -

Dacă presupuneți că puteți fi alergic, dar nu sunteți sigur, cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Imatinib Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți sau ați avut vreodată probleme ale ficatului, rinichilor sau inimii.
- dacă luați levotiroxină deoarece v-a fost îndepărtată chirurgical tiroida.
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru este necesar deoarece Imatinib Accord poate duce la reactivarea hepatitei B, care poate fi letală, în unele cazuri. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru depistarea semnelor acestei infecții.
- dacă prezentați vânătași, sângerare, febră, oboseală și confuzie când luați Imatinib Accord, contactați-l pe medicul dumneavoastră. Acesta poate fi un semn de deteriorare a vaselor de sânge, cunoscută sub denumirea de microangiopatie trombotică (MAT).

Dacă oricare dintre aceste cazuri este valabil pentru dumneavoastră, informați-vă medicul înainte să luați Imatinib Accord.

Este posibil să deveniți mai sensibil la lumina solară în timpul tratamentului cu Imatinib Accord. Este important să acoperiți zonele de piele expuse la soare și să utilizați cremă cu factor de protecție solară (SPF) ridicat. Aceste măsuri de precauție se aplică și copiilor. În timpul tratamentului cu Imatinib Accord, spuneți-i medicului dumneavoastră imediat în cazul în care constatați creșteri rapide în greutate. Imatinib Accord poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).

În timpul tratamentului cu Imatinib Accord, medicul dumneavoastră va verifica periodic dacă medicamentul funcționează. De asemenea, vi se vor efectua analize ale sângelui și vi se va determina în mod periodic greutatea corporală.

Copii și adolescenți

Imatinib Accord este, de asemenea, un tratament pentru copiii și adolescenții cu LGC. Nu există experiență la copiii cu LGC cu vârsta sub 2 ani. Există experiență limitată la copiii și adolescenții cu LLA Ph-pozitiv și experiență foarte limitată la copiii și adolescenții cu BMD/BMP, PDPS, GIST și SHE/CEL.

Unii copii și adolescenți cărora li se administrează Imatinib Accord pot avea o creștere mai lentă decât este normal. Medicul le va monitoriza creșterea la vizite periodice.

Imatinib Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală (cum este paracetamolul) și preparate pe bază de plante medicinale (cum este sunătoarea). Unele medicamente pot interfera cu acțiunea Imatinib Accord, atunci când sunt utilizate împreună. Acestea pot să crească sau să scadă acțiunea Imatinib Accord, ducând la creșterea frecvenței reacțiilor adverse sau făcând Imatinib Accord mai puțin eficace. Imatinib Accord poate face același lucru anumitor alte medicamente.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente care împiedică formarea de cheaguri de sânge.

КОPIЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- **Imatinib Accord nu este recomandat în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, deoarece poate avea efecte negative asupra fătului.** Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile posibile ale administrării de Imatinib Accord în perioada sarcinii.
- Femeilor care pot rămâne gravide li se va recomanda utilizarea unei metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului și pe o perioadă de 15 zile de la oprirea tratamentului.
- Nu alăptați în timpul tratamentului cu Imatinib Accord și pe o perioadă de 15 zile de la oprirea tratamentului, deoarece acest lucru poate avea efecte negative asupra copilului.
- Pacienților preocupați de fertilitatea lor în timpul tratamentului cu Imatinib Accord li se recomandă să discute cu medicul lor.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Vă puteți simți amețit sau somnolent sau puteți avea vederea încețoșată în timpul utilizării acestui medicament. Dacă apar astfel de manifestări, nu conduceți vehicule sau nu folosiți orice unelte sau utilaje până nu vă simțiți din nou bine.

3. Cum să luați Imatinib Accord

Medicul dumneavoastră v-a prescris Imatinib Accord pentru că aveți o afecțiune gravă. Imatinib Accord vă poate ajuta să tratați această afecțiune.

Totuși, luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Este important să procedați astfel pe întreaga perioadă de timp recomandată de către medicul dumneavoastră sau farmacist. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Nu întrerupeți tratamentul cu Imatinib Accord dacă medicul

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

„dumneavoastră nu v-a recomandat acest lucru. Dacă nu puteți lua medicamentul așa cum v-a prescris medicul dumneavoastră sau nu simțiți nevoia să-l mai luați, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Cât de mult să luați din Imatinib Accord

Utilizarea la adulți

Medicul dumneavoastră vă va spune exact câte comprimate de Imatinib Accord să luați.

- Dacă sunteți tratat pentru LGC

În funcție de afecțiunea dumneavoastră, doza inițială uzuală administrată este fie 400 mg, fie 600 mg:

- 400 mg, doza fiind administrată sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg o dată pe zi.
- 600 mg, doza fiind administrată sub formă de 6 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg o dată pe zi.

- Dacă sunteți tratat pentru GIST:

Doza inițială este 400 mg, administrată o dată pe zi.

Pentru LGC și GIST, medicul vă poate prescrie o doză mai mare sau mai mică, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament. Dacă doza dumneavoastră zilnică este de 800 mg (8 comprimate de 100 mg sau 2 comprimate de 400 mg), trebuie să administrați 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg dimineața și 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg seara.

- Dacă sunteți tratat pentru LLA Ph-pozitiv

Doza inițială este de 800 mg administrată sub formă de 6 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg plus 2 comprimate de 100 mg o dată pe zi.

- Dacă sunteți tratat pentru BMD/BMP

Doza inițială este de 400 mg, administrată sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg o dată pe zi.

- Dacă sunteți tratat pentru SHE/LEC

Medicul dumneavoastră poate decide creșterea dozei la 400 mg, administrată sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau un comprimat de 400 mg o dată pe zi, în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

- Dacă sunteți tratat pentru PDFS

Doza este de 800 mg pe zi, administrată sub formă de 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg dimineața și 4 comprimate de 100 mg sau 1 comprimat de 400 mg seara.

Utilizarea la copii și adolescenți

Medicul dumneavoastră vă va spune câte comprimate de Imatinib Accord să îi dați copilului dumneavoastră. Cantitatea de Imatinib Accord va depinde de starea copilului dumneavoastră, de greutatea corporală și de înălțimea sa. Doza totală zilnică la copii și adolescenți nu trebuie să depășească 800 mg la pacienții cu LGC și 600 mg la pacienții cu LLA Ph-pozitiv. Tratamentul poate fi administrat copilului dumneavoastră fie în priză unică zilnică sau, alternativ, doza zilnică poate fi împărțită în două prize (jumătate dimineața și jumătate seara).

Când și cum să luați Imatinib Accord

- Administrați Imatinib Accord în timpul mesei. Acest lucru vă va ajuta la evitarea tulburărilor la nivelul stomacului când luați Imatinib Accord.
- Înghițiți comprimatele întregi, cu un pahar mare cu apă.

КОПІЯ ВІРНА
Санченко І.І. 

Dacă nu puteți înghiți comprimatele, le puteți dizolva într-un pahar cu apă sau cu suc de mere:

- Folosiți circa 50 ml pentru fiecare comprimat de 100 mg sau 200 ml pentru fiecare comprimat de 400 mg.
 - Amestecați cu o lingură până la dizolvarea completă a comprimatelor.
 - După dizolvarea comprimatelor, beți imediat tot conținutul paharului.
- Este posibil ca pe pahar să rămână urme ale comprimatelor dizolvate.

Cât timp se administrează Imatinib Accord

Luati Imatinib Accord zilnic atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Imatinib Accord decât trebuie

Dacă ați luat accidental prea multe comprimate, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră. Puteți necesita îngrijire medicală. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră.

Dacă uitați să luați Imatinib Accord

- Dacă uitați să luați o doză, administrați doza omisă imediat ce vă reamintiți. Totuși, dacă este aproape ora pentru doza următoare, săriți peste doza uitată.
- Apoi continuați cu programul dumneavoastră obișnuit.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Acestea sunt în general ușoare până la moderate.

КОPIЯ ВІРНА

Самченко І.І.



Unele reacții adverse pot fi grave. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane) sau frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- creștere rapidă în greutate. Imatinib Accord poate face ca organismul dumneavoastră să rețină apă (retenție severă de lichide).
- semne ale unei infecții, cum sunt: febră, frisoane severe, dureri în gât sau ulcerații în gură. Imatinib Accord poate scădea numărul de globule albe din sânge, astfel încât puteți contacta mai ușor infecții.
- sângerări sau vânătăi care apar în absența unui traumatism (când nu v-ați rănit singur).

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sau rare (pot afecta până la 1 din 1000 persoane):

- dureri în piept, bătăi neregulate ale inimii (semne ale unor tulburări la nivelul inimii).
- tuse, dificultăți la respirație sau respirație dureroasă (semne ale unor probleme pulmonare).
- confuzie, amețeli sau leșin (semne ale tensiunii arteriale mici).
- greață, însoțită de lipsa poftei de mâncare, urină închisă la culoare, colorarea în galben a pielii sau ochilor (semne ale unor probleme ale ficatului).
- erupție trecătoare pe piele, înroșire a pielii, însoțită de vezicule la nivelul buzelor, ochilor, pielii sau gurii, descuamări ale pielii, febră, pete în relief, apărute pe piele, de culoare roșie sau violet, mâncărime, senzație de arsură, erupție pustuloasă (semne de probleme la nivelul pielii).
- dureri severe la nivelul abdomenului, sânge în vărsături, în materiile fecale sau în urină sau scaune de culoare neagră (semne ale unor tulburări gastrointestinale).
- scădere severă a cantității de urină eliminată, senzație de sete (semne ale unor tulburări la nivelul rinichilor).
- senzație de rău (greață), însoțită de diaree și vărsături, dureri abdominale sau febră (semne ale unor tulburări la nivelul intestinului).
- dureri de cap severe, slăbiciune sau paralizie a membrelor sau a feței, dificultăți la vorbire, pierdere bruscă a stării de conștiență (semne ale unor tulburări ale sistemului nervos, cum sunt sângerare sau umflare la nivelul craniului/creierului).
- paloare a pielii, senzație de oboseală, senzație de lipsă de aer și urină închisă la culoare (semne ale numărului mic de globule roșii în sânge).
- dureri la nivelul ochilor sau afectare a vederii, sângerare la nivelul ochilor.
- dureri la nivelul șoldurilor sau dificultăți la mers.
- amorțire sau răcire a degetelor de la mâini și de la picioare (semne ale sindromului Raynaud).
- umflare bruscă și înroșire a pielii (semne ale unei infecții a pielii numită celulită).
- tulburări ale auzului.
- slăbiciune și spasme musculare, însoțite de tulburări ale ritmului bătăilor inimii (semne ale modificării cantității de potasiu din sânge).
- vânătăi.
- durere la nivelul stomacului, însoțită de greață.
- spasme musculare, însoțite de febră, urină de culoare maroniu-roșiatică, durere sau slăbiciune la nivelul mușchilor (semne ale unor probleme musculare).
- dureri pelvine însoțite uneori de greață și vărsături, sângerări vaginale neașteptate, amețeli sau stare de leșin cauzate de scăderea tensiunii arteriale (semne ale unor afecțiuni la nivelul ovarelor sau uterului).
- greață, scurtare a respirației, bătăi neregulate ale inimii, urină turbure, oboseală și/sau disconfort la nivelul articulațiilor asociat cu rezultate anormale ale testelor de laborator (de exemplu concentrație crescută de potasiu, concentrație crescută de acid uric și calciu și concentrație scăzută de fosfor în sânge).
- cheaguri de sânge la nivelul vaselor de sânge mici (microangiopatie trombotică).

КОПІЯ ВІРНА

Санченко І.І.



Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile):

- Combinație de erupții trecătoare pe piele, severe și generalizate, stare generală de rău, febră, număr crescut al anumitor celule albe din sânge sau colorare în galben a pielii sau a albului ochilor (semne ale icterului), însoțite de respirație întretăiată, durere/disconfort în piept, cantitate de urină sever scăzută, senzație de sete etc. (semne ale unei reacții alergice asociată tratamentului).
- Insuficiență renală cronică.
- Reapariție (reactivare) a infecției cu virusul hepatic B dacă ați avut în trecut hepatită B (o infecție a ficatului).

Dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus, spuneți-i imediat medicului dumneavoastră.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente (pot afecta peste 1 din 10 persoane):

- durere de cap sau senzație de oboseală.
- senzație de rău (greață), vărsături, diaree sau indigestie.
- erupții trecătoare pe piele.
- crampe musculare sau dureri la nivelul articulațiilor, mușchilor sau oaselor în timpul tratamentului cu Imatinib Accord sau după ce ați încetat administrarea Imatinib Accord.
- umflare, de exemplu la nivelul gleznelor sau ochilor.
- creștere în greutate.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, spuneți-i medicului dumneavoastră.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- lipsa poftei de mâncare, scădere în greutate sau modificări ale

КОPIЯ ВІРНА

Санченко І.І.



gustului.

- senzație de amețeală sau slăbiciune.
- tulburări ale somnului (insomnie).
- secreție oculară însoțită de mâncărime, înroșire și umflare (conjunctivită), lăcrimare în exces sau vedere încetoșată.
- sângerări la nivelul nasului.
- durere sau balonare la nivelul abdomenului, flatulență, arsuri în capul pieptului sau constipație.
- mâncărimi.
- cădere accentuată sau rărire a părului.
- senzație de amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor.
- ulcerații la nivelul gurii.
- dureri ale articulațiilor însoțite de umflare.
- senzație de uscăciune la nivelul gurii, uscăciune a pielii sau uscăciune la nivelul ochilor.
- sensibilitate scăzută sau crescută a pielii.
- bufeuri, frisoane sau transpirații în timpul nopții.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, **spuneți-i medicului dumneavoastră.**

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- înroșire și/sau umflare a palmelor și a tălpiilor, care pot fi însoțite de senzație de furnicătură și durere cu caracter de arsură.
- leziuni la nivelul pielii dureroase și/sau cu vezicule.
- înceținare a creșterii la copii și adolescenți.

Dacă oricare dintre aceste reacții adverse vă afectează sever, **spuneți-i medicului dumneavoastră.**

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 250
Fax: +4 0213 163 407

e-mail: adr@anm.ro. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Imatinib Accord

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
Pentru blisterele din PVC/PVdC/aluminiu
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C
Pentru blisterele din aluminiu/aluminiu
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
- Nu utilizați nicio cutie deteriorată sau care nu pare intactă.
- Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

КОPIЯ ВІРНА

САНЧЕНКО І.І.



6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Imatinib Accord

- Substanța activă este mesilat de imatinib.
- Fiecare comprimat filmat de Imatinib Accord conține imatinib 100 mg (sub formă de mesilat).
- Fiecare comprimat filmat de Imatinib Accord conține imatinib 400 mg (sub formă de mesilat).
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină, crospovidonă, hipromeloză 6 cps (E464), stearat de magneziu și dioxid de siliciu coloidal anhidru. Filmul comprimatului conține hipromeloză 6 cps (E464), talc (E553b), polietilenglicol, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Imatinib Accord și conținutul ambalajului

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T1” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate se prezintă sub formă de comprimate filmate ovale, biconvexe, de culoare portocaliu-brun, gravate pe o față cu „IM” și „T2” de o parte și de alta a liniei mediane și netede pe cealaltă față.

Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate este disponibil în cutii a câte 20, 60, 120 sau 180 de comprimate, dar este posibil ca nu toate acestea să fie disponibile în țara dumneavoastră.

În plus, Imatinib Accord 100 mg comprimate filmate este disponibil și în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 sau 180x1 comprimate filmate.

Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate este disponibil în cutii cu blistere a câte 10, 30 sau 90 de comprimate, dar este posibil ca nu toate acestea să fie disponibile în țara dumneavoastră.

În plus, Imatinib Accord 400 mg comprimate filmate este disponibil în blistere din PVC/PVdC/Al perforate pentru eliberarea unei unități de dozare în cutii a câte 30x1, 60x1 sau 90x1 comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 8ª planta, 08039
Barcelona, Spania

Fabricantul

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50, 95-200 Pabianice, Polonia

Acest prospect a fost revizuit în 09/2021.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

КОPIЯ ВІРНА
Санченко І.І. 