Переклад Листка-вкладиша, який додається до упаковки: інформація для пацієнта

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно 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.

/Т. Голотенко/

- **неоперабельною вибухаючою дерматофібросаркомою (DFSP** – англ. *dermatofibrosarcoma protuberans*). DFSP – це новоутворення шкіри і підшкірних тканин, у якому певні клітини починають безконтрольно 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).

Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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 Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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

Д І.Т. Положенко/

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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).
• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).
• 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):
• Поєднання 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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).
• Сонливість/надмірна сонливість.
• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.

• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).
• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).
• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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.**
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 через національну систему звітування, як зазначено у Додатку V.

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

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

• Зберігати у недоступному для дітей місці.

/І.Положевико/

• 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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 (Е464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить: гіпромелозу 6 cps (Е464), тальк (Е553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172) і заліза оксид червоний (Е172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери в упаковках по 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 або 180x1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери в упаковках по 30x1, 60x1 або 90x1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду:

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

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш

Переклад Листка-вкладиша, який додається до упаковки: інформація для пацієнта

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно 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 безконтрольно 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).
Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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.

/ Т. Голоснович/

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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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 Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).
• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).
• 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):
• Поєднання 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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).
• Сонливість/надмірна сонливість.
• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.

• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).
• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).
• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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.**
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 через національну систему звітування, як зазначено у Додатку V.

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

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

• Зберігати 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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 (Е464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить: гіпромелозу 6 cps (Е464), тальк (Е553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172) і заліза оксид червоний (Е172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 або 180x1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30x1, 60x1 або 90x1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду:

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

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш

Переклад макету Листка-вкладиша, який додається до упаковки: інформація для пацієнта

10 1089 9 6019540
Аккорд
Польська

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно 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 безконтрольно 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 B; річ у тім, що препарат Іматиніб Аккорд може викликати реактивацію вірусу гепатиту B, 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).
Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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

ФР / І. Положевцева

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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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 Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).
• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).
• 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):
• Поєднання 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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).
• Сонливість/надмірна сонливість.

[signature] /І. Положенко/

• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.
• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).
• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).
• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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.**
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 у Департамент моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів
ал. Єрозолімське, 181С
PL-02 222 Варшава
Телефон: + 48 22 49 21 301
Факс: + 48 22 49 21 309
Веб-сайт: https://smz.ezdrowie.gov.pl.

/ І. Положевський

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

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

• Зберігати 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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 (Е464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить: гіпромелозу 6 cps (Е464), тальк (Е553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172) і заліза оксид червоний (Е172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – це коричнево-помаранчеві, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням «ІМ» та «Т1» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– це коричнево-помаранчеві, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки, з тисненням «ІМ» та «Т2» з однієї сторони по обидва боки від розділової риски та гладкі з іншої сторони.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1, 90х1, 120х1 або 180х1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в

упаковках по 30x1, 60x1 або 90x1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду: 06/2022

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

(6019540): Дата 16/09/2022, 22/09/2022, 27/09/2022

Аккорд
Румунська

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно 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

/Ю. Поломаренко/

безконтрольно 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).
Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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.

/І.Положенко/

Якщо ви лікуєтеся від Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).

• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).

• 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):

• Поєднання 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 B (інфекція печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання в минулому.

Т. Поляська

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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).
• Сонливість/надмірна сонливість.
• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.
• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).
• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).

• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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.**
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: Національного Агентства з лікарських засобів та Медичних приладів
Румунія, вул. Авіація, 48, сектор 1,
Бухарест 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Веб-сайт: www.anm.ro

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

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

• Зберігати 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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 (Е464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить: гіпромелозу 6 cps (Е464), тальк (Е553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172) і заліза оксид червоний (Е172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 або 180x1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30x1, 60x1 або 90x1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду: 06/2022

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

INP104 10 1089 9 6019540

(6019540): Дата 16/09/2022, 22/09/2022, 27/09/2022

Цей документ з польської та румунської мов перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш

І.І. Пономаренко

Переклад макету Листка-вкладиша, який додається до упаковки: інформація для пацієнта

51 6534 0 731812
Аккорд
Польська

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно рости. Іматиніб Аккорд сповільнює ріст цих клітин у певних підтипах цих захворювань.

Ф / І. Голоскевич

- 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 безконтрольно 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).
Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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 Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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.

І.І. Положенко

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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).
• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).
• 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 сечa, 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):
• Поєднання 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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).

• Сонливість/надмірна сонливість.
• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.
• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).
• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).
• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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.**

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 у Департамент моніторингу побічних ефектів лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, виробів медичного призначення та біоцидних препаратів
ал. Єрозолімське, 181С
PL-02 222 Варшава
Телефон: + 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

• Зберігати 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °C.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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: гіпромелозу 6 cps (E464), тальк (E553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (E172) і заліза оксид червоний (E172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 або 180x1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в

Г.І. Пономаренко

перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1 або 90х1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду: 11/2022

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

(731812) Дата: 06/02/2023, 13/02/2023

Аккорд
Румунська

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

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 безконтрольно 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 безконтрольно 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 безконтрольно 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).
Поки ви приймаєте препарат Іматиніб Аккорд, ваш лікар буде регулярно перевірятиме 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 Ph-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 лікарю, 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, проконсультуйтесь 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 фертильності 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.
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.

/І. Положевич/

Якщо ви лікуєтеся від Ph-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 Ph-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 кожну таблетку 100 мг або 200 мл на кожну 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 кістках або суглобах (ознаки остеонекрозу).
• Пухирі на шкірі або слизових оболонках (ознаки пемфігусу).
• 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 кровотечою, 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):
• Поєднання 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.

/І. Положенко/

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.**

Нечасто (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 (однієї) особи зі 100 осіб):
• Хворобливі червоні вузлики на шкірі, біль шкіри, почервоніння шкіри (запалення підшкірної жирової тканини).
• Кашель, нежить або закладеність носа, відчуття тяжкості або болю при натисканні на ділянку над очима або з обох боків носа, закладеність слизової оболонки носа, чхання, першіння в горлі, що супроводжується головним болем або без нього (ознаки інфекції верхніх дихальних шляхів).
• Сильний головний біль, який відчувається як пульсуючий біль або пульсуюче відчуття, зазвичай на одній стороні голови, часто супроводжується нудотою, блювотою і чутливістю до світла або звуку (ознаки мігрені).
• Грипоподібні симптоми (грип).
• Посилення болю або печіння при сечовипусканні, підвищена температура тіла, біль у паху або тазу, почервоніння або коричнева або каламутна сеча (ознаки інфекції сечовидільної системи).
• Біль і набряк суглобів (ознаки болю в суглобах).
• Постійне відчуття смутку і втрата інтересу, небажання виконання пацієнтом щоденних справ (симптоми депресії).
• Почуття нервозності або занепокоєння разом з настанням соматичних симптомів, таких як сильне серцебиття, пітливість, тремор, сухість у роті (ознаки тривоги).
• Сонливість/надмірна сонливість.
• М'язові спазми або судоми.
• Погіршення пам'яті.
• Непереборне бажання рухати ногами (синдром неспокійних ніг).

• Слухові шуми (наприклад, дзвін, дзижчання) у вухах, які не є зовнішніми (шум у вухах).
• Високий кров'яний тиск (гіпертонія).
• Відрижка.
• Запалення губ.
• Утруднене ковтання.
• Підвищене потовиділення.
• Зміна кольору шкіри.
• Ламкість нігтів.
• Червоні горбки або білі вугри навколо коренів волосся, які можуть викликати біль, свербіж або відчуття печіння (симптоми фолікуліту).
• Шкірний висип з лущенням шкіри (ексфоліативний дерматит шкіри).
• Збільшення грудей (може спостерігатися у чоловіків і жінок).
• Тупий біль і/або відчуття тяжкості в яєчках або нижній частині живота, біль під час сечовипускання, під час статевого акту або еякуляції, кров у сечі (ознаки набряку яєчок).
• Неможливість отримати або зберегти ерекцію (еректильна дисфункція).
• Рясні або нерегулярні менструальні кровотечі.
• Труднощі з отриманням/підтриманням сексуального збудження.
• Зниження статевого потягу.
• Болючість сосків.
• Загальне погане самопочуття.
• Вірусна інфекція, наприклад застуда.
• Біль у попереку через проблеми з нирками.
• Збільшення частоти сечовипускань.
• Підвищення апетиту.
• Біль або відчуття печіння у верхній частині живота та/або грудях (печія), нудота, блювання, кислотний рефлюкс, відчуття ситості та роздуття, випорожнення чорного кольору (ознаки виразки шлунку).
• Скутість суглобів і м'язів.
• Аномальні результати лабораторних досліджень.

Зрідка (можуть спостерігатися у більше ніж 1 (однієї) з 1000 осіб):
• Сплутаність.
• Зміна кольору нігтів.

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 B (інфекція печінки) у пацієнтів, які перенесли це захворювання у минулому.

Якщо Ви помітили будь-яку з цих ознак, **негайно повідомте про це свого лікаря.**
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: Національного Агентства з лікарських засобів та Медичних приладів Румунія, вул. Авіація, 48, сектор 1,
Бухарест 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Веб-сайт: www.anm.ro

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

5. Як зберігати препарат Іматиніб Аккорд

/І. Полюсовико/

• Зберігати 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/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

• Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

• Не використовуйте препарат з упаковок, які пошкоджені або мають сліди розкриття.

• Не викидайте препарат через стічні води або у побутові відходи. Проконсультуйтесь 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 мезилат.
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 (Е464), магнію стеарат і кремнію діоксид колоїдний безводний. Плівкове покриття таблетки містить: гіпромелозу 6 cps (Е464), тальк (Е553b), пропіленгліколь, заліза оксид жовтий (Е172) і заліза оксид червоний (Е172).

Як виглядає препарат Іматиніб Аккорд і вміст упаковки
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг– 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг доступні в упаковках по 20, 60, 120 або 180 таблеток, але в продажу можуть бути доступні не всі розміри упаковки.

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1, 90х1, 120х1 або 180х1.

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

Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1 або 90х1.

Власник реєстраційного посвідчення:
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона, Іспанія

Виробник:
Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомєрска 50, Паб'яніце, 95-200, Польща

Дата останнього перегляду: 11/2022

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

INP130
51 6534 0 731812

(731812) Дата: 06/02/2023, 13/02/2023

Цей документ з польської та румунської мов перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш

/ І. Голованенко /

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 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.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг – 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.
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 гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічним еозинофільним лейкозом (ХЕЛ) з перебудовою FIP1L1-PDGFRα,
- 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 неоперабельний та/або метастатичний 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 PTФР, є дуже обмеженим (див. Розділ 5.1).
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 х 10^9/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 проміелоцити ≥ 30% у крові або кістковому мозку (за умови, що бласти < 30%), базофіли периферичної крові ≥ 20%, тромбоцити < 100 х 10^9/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

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 консолідуючої терапії ї 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, ураховуючи площу поверхні тіла (мг/м^2).
Дітям та підліткам з Ph + ГЛЛ рекомендовано дозу 340 мг/м^2 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 гіпереозинофільному 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.

/Т. Полошевико/

Якщо спостерігається підвищення рівня білірубіну > 3 х встановлену верхню межу норми (ВВМН) або рівня печінкових трансаміназ > 5 х ВВМН, слід припинити прийом іматинібу до тих пір, поки рівень білірубіну 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/ м^2/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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 АНК < 1,0 х 10^9/л та/або тромбоцитів < 50 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 АНК < 1,0 х 10^9/л та/або тромбоцитів < 50 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 10 х 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 ≥ 1,0 х 10^9/л і тромбоцити ≥ 20 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 10 х 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 ≥ 1,0 х 10^9/л і тромбоцити ≥ 20 х 10^9/л, а потім відновити лікування

І.І. Пологевська

		при дозуванні 200 мг/м^2.
ВДФС (при дозуванні 800 мг)	АКН < 1.0 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 10^9/л. 2. Відновити лікування препаратом Іматиніб Аккорд у дозуванні 600 мг. 3. У разі рецидиву АНК < 1,0 х 10^9/л та/або тромбоцитів < 50 х 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 – аспартатамінотрансфераза

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 спостерігалося 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 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 протигрибковими засобами, певними макролідами (див. Розділ 4.5), субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (наприклад, циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, діргротамін, фентаніл, альфентаніл, терфенабінін, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарин та інші похідні кумарину (див. Розділ 4.5).

Одночасне застосування іматинібу та лікарських засобів, що індукують CYP3A4 (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 CYP3A4 та іматинібу (див. Розділ 4.5).

<u>Гіпотиреоз</u>

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 (ТСГ).

<u>Гепатотоксичність</u>

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 ГІСП (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).

<u>Затримка рідини</u>

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.

<u>Пацієнти із серцевими захворюваннями</u>

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 гіпереозинофільним 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 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 ГІСП 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 ГІСП існує більш високий ризик виникнення кровотечі будь-якого типу. Оскільки підвищена васкуляризація та схильність до кровотеч є частиною природи та клінічного перебігу ГІСП, 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.

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 плазмового 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, телапревір, 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 $K_{макс.}$ 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 звіробій 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 $K_{макс.}$ 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 (ФІПЕП), таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. Площа під кривою іматинібу в плазмі крові знизилась на 73%, порівняно з пацієнтами, які не отримували ФІПЕП. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину чи інших сильних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

/І. Положевич/

Активні речовини, концентрація яких в плазмі крові може змінюватись під впливом іматинібу
Іматиніб збільшує середню $К_{макс.}$ 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 HMG-CoA-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 інгібуючий вплив на метаболізм метопрололу, спричинений CYP2D6, при цьому $К_{макс.}$ 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 Ki 58,5 мкмоль/л. Це пригнічення не спостерігалося *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 Ph + 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 плода.

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 молоко/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,

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, спостерігалося 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 ГІСП 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 ГІСП, що, ймовірно, пов'язано з основним захворюванням. У дослідженні пацієнтів з неоперабельної та/або метастатичною ГІСП, 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 (≥ 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.

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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 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	
Нечасто:	Оперізуючий герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія[1], синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис
Рідко:	Грибкова інфекція
Невідомо:	Реактивація вірусу гепатиту В*
Доброякісні, злоякісні та не уточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	
Рідко:	Синдром лізису пухлини
Невідомо:	Пухлинні крововиливи/некроз пухлини*
З боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже часто:	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія
Часто:	Панцитопенія, фебрильна нейтропенія
Нечасто:	Тромбоцитемія, лімфопенія, депресія кісткового мозку, еозинофілія, лімфаденопатія
Рідко:	Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія
З боку імунної системи	
Невідомо:	Анафілактичний шок*
З боку обміну речовин та харчування	
Часто:	Анорексія
Нечасто:	Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, зниження апетиту, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія
Рідко:	Гіперкаліємія, гіпомагніємія
З боку психічної системи	
Часто:	Безсоння
Нечасто:	Депресія, зниження лібідо, тривога
Рідко:	Сплутаність свідомості
З боку нервової системи	
Дуже часто:	Головний біль[2]
Часто:	Запаморочення, парестезія, порушення смаку, гіпестезія
Нечасто:	Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, церебральний крововилив
Рідко:	Підвищений внутрішньочерепний тиск, судоми, неврит зорового нерва
Невідомо:	Набряк мозку*
З боку органів зору	
Часто:	Набряк повік, посилена сльозотеча, крововилив в кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затуманення зору
Нечасто:	Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк

/ І. Головенко /

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 системи[4]	
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 ектазія 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, облисіння, нічне потовиділення, реакція світлочутливості
Нечасто:	Гнійничковий висип, підвищене потовиділення, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до синців, гіпотрихоз, гіпопігментація шкіри, ексфоліативний дерматит, оніхоклаз, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпігментація шкіри, бульозні висипи, паннікуліт[12]
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), пемфігус*
Невідомо:	Синдром пальмоплантарної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, плоский лишай*, токсичний епідермальний некроліз*,

І.І. Пономаренко

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

[5] Про плевральний випіт повідомлявся частіше у пацієнтів з ГІСП та з трансформованою формою ХМЛ (CML-AP та CML-BC), 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.

[1] [0]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
[12] Включаючи нодозну еритему.

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 x 10^9/л) та тромбоцитопеній (кількість тромбоцитів < 50 x 10^9/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 x 10^9/л) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 10 x 10^9/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 іматинібом, 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 спостерігалося 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.

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 білірубіну, 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 (ФСК), 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 лейкемічних 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.

І.І. Пономаренко

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 II.
За участю пацієнтів з вперше діагностованим Ph+ ХМЛ було проведено одне велике міжнародне відкрите багато центрове рандомізоване дослідження фази III. Крім того, діти та підлітки проходили лікування у двох дослідженнях фази I та фази II.
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 III у дорослих порівнювалось лікування або лише препаратом Іматиніб Аккорд, або комбінацією альфа-інтерферону (ІФ) з цитарабіном (Ara-C).
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/м^2/на добу підшкірно у поєднанні з 20 мг Ara-C/м^2/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 (%)	 153/305 = 50,2% 73/104 = 70,2%	 8/83 = 9,6% 3/12 = 25%

І.І. Головченко

Велика відповідь через 84 місяці (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%

*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 x 10^9/л, тромбоцити < 450 x 10^9/л, мієлоцити + метамієлоцити < 5% в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли < 20%, відсутність екстрамедулярних 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 + Ara-C було 165 (29,8%) подій, із них 130 - під час першочергового лікування ІФ + Ara-C.
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 + Ara-C. 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 + Ara-C, відповідно (p = 0,073, логранговий критерій). На цю кінцеву точку, що визначається часом до настання події, сильно впливає високий перехресний коефіцієнт від ІФ + Ara-C 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 + Ara-C (кількість = 325) з ідентичним режимом. У цьому ретроспективному аналізі було продемонстровано перевагу препарату Іматиніб Аккорд над ІФ + Ara-C по відношенню до загальної виживаності (p < 0,001); протягом 42 місяців померло 47 (8,5%) пацієнтів з групи прийому іматинібу та 63 (19,4%) пацієнти з групи прийому ІФ + Ara-C.
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 ≥ 25 x 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. Підтверджену 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 ти 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 I (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 (к = 532)	Дослідження 0109 Дані за 40,5 місяців Фаза акселерації (к = 235)	Дослідження 0102 Дані за 38 місяців Бластний криз мієлоїдного типу (к = 260)
		% пацієнтів ($ДІ_{95\%}$)	

Гематологічна відповідь[1] Повна гематологічна відповідь (ПГВ) Відсутність доказів наявності лейкемії (ВДЛ) Повернення до хронічної фази (ПХФ)	95% (92,3-96,3) 95% не застосовно не застосовно	71% (65,3-77,2) 42% 12% 17%	31% (25,2-36,8) 8% 5% 18%
Велика цитогенетична відповідь[2] Повна (Підтверджена[3]) [95% ДІ] Часткова	65% (61,2-69,5) 53% (43%) [38,6-47,2] 12%	28% (22,0-33,9) 20% (16%) [11,3-21,0] 7%	15% (11,2-20,4) 7% (2%) [0,6-4,4] 8%

[1]**Критерії гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджуються через ≥ 4 тижні):**
ПГВ: дослідження 0110 [АКЛ < 10 х 10^9/л, тромбоцити < 450 х 10^9/л, мієлоцити + метамієлоцити < 5% в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли < 20%, відсутність екстрамедулярних процесів] та дослідження 0102 і 0109 [АКЛ ≥ 1.5 х 10^9/л, тромбоцити ≥ 100 х 10^9/л, відсутність бластів в крові, бласти в КМ < 5% та відсутність екстра медулярного захворювання]
ВДЛ: ті самі критерії, що й для ПГВ, але АКЛ ≥ 1 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 20 х 10^9/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: в**елика відповідь поєднує як повну, так і часткову відповідь: повна (0% Ph + метафази), часткова (1-35%)
[3]Повна цитогенетична відповідь підтверджена другою цитогенетичною оцінкою кісткового мозку, проведеною принаймні через місяць після початкового дослідження кісткового мозку.

Діти
Загалом 26 дітей віком < 18 років з хронічною фазою ХМЛ (к = 11) або з ХМЛ у період бластного кризу чи з гострими лейкеміями Ph + (к = 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/м^2/на добу (к = 5), 340 мг/м^2/на добу (к = 9), 440 мг/м^2/на добу (к = 7) та 570 мг/м^2/на добу (к = 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/м^2/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 іматинібу 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 консолідуючу 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 іматинібу

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; 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 х 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; Вінкристин 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 Hyper-CVAD: CP 300 мг/м^2 в/в (3 год., кожні 12 год.), дні 1-3; Вінкристин 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, 5днів на місяць упродовж 13 місяців
Всі програми лікування з метою захисту ЦНС включають призначення стероїдів. Ara-C - цитозин арабінозид; CP - циклофосфамід; DEX - дексаметазон; MTX - метотрексат; 6-MP - 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/м^2/на добу) у поєднанні з інтенсивною хіміотерапією 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 днях при безперервному щоденному дозуванні іматинібу під час перших курсів хіміотерапії). Безперервний щоденний вплив іматинібу на початку курсу лікування у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів когорти 5 (к = 50), які отримували стандартну хіміотерапію без іматинібу (69,6% порівняно з 31,6%, відповідно), покращив показник безподійної 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 хіміотерапії 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. х 8 доз/на добу в/в, дні 1-5

І.І. Болотовська

	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. х 6 доз iii, 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. х 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 CPM 250 мг/м^2/доза кожні 12 год. х 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. х 6 доз iii, 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 12год. 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 х 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. х 6 доз iii, 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/в, день 44
Підтримуюча терапія	MTX 5 г/м^2 за 24 год. в/в, день 1

/І.Головешко/

(цикли по 8 тижнів) Цикли 1-4	Лейковорин 75 мг/м^2 за 36 год в/в; 15 мг/м^2 в/в або перорально кожні 6 год. х 6 доз iii, 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 - вінкристин, DEX - дексаметазон, DAUN - даунорубіцин, 6-МП - 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP - L-аспарагіназа, PEG-ASP – PEG-аспарагіназа, MESNA - 2-меркаптоетансульфонат натрію, iii - або доки рівень MTX < 0,1 мкМ, Гр – Грей.	

Дослідження AIT07 - багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження фази II/III, 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

/І. Полозенко/

багатоцентрове клінічне випробування фази II (дослідження B2225) 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 B2225). 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 (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/м^2 на добу. Усі пацієнти досягли повної гематологічної відповіді, цитогенетичної відповіді та/або клінічної відповіді.

Клінічні дослідження щодо гіпереозинофільного синдрому та хронічного еозинофільного лейкозу

Одне відкрите багатоцентрове 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-PDGFRα. В інших 3 опублікованих звітах ще у чотирьох пацієнтів з ГЕС виявили позитивну гібридну кіназу FIP1L1-PDGFRα. Усі 65 пацієнтів із позитивною гібридною кіназою FIP1L1-PDGFRα 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.

І.І. Положенко

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/м^2 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 (А-4502, кроляча поліклональна антисироватка, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) за аналізом комплексу авідин-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) Найкраща відповідь	n= %
Повна відповідь	1 (0,7)
Часткова відповідь	98 (66,7)
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% C.I. 12–23). Середній час до неефективного лікування у пацієнтів, які відповіли, становив 122 тижні (95% C.I 106–147), тоді як у загальній популяції дослідження становилоа 84 тижні (95% C.I 71–109). Середня загальна виживаність не була досягнута. За оцінкою Каплана-Майєра виживання після 36-місячного спостереження становить 68%.
У двох клінічних дослідженнях (дослідження B2222 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 захворюванням 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 групи 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 (ITT). 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 спостерігалося. Групи низького та дуже низького ризику. Загальної переваги для виживання не спостерігалося.

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

У другому багатоцентровому відкритому дослідженні фази III (SSG XVIII/AIO) порівнювали іматиніб 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.

І.І. Голоневська

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 іматинібом значно подовжували RFS порівняно з 12 місяцями лікування.

Лікування іматинібом (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 іматинібом значно подовжували загальне виживання (ОС) порівняно з 12 місяцями лікування іматинібом (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 іматинібом протягом 36 місяців було кращим за лікування протягом 12 місяців у аналізі ITT, 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].

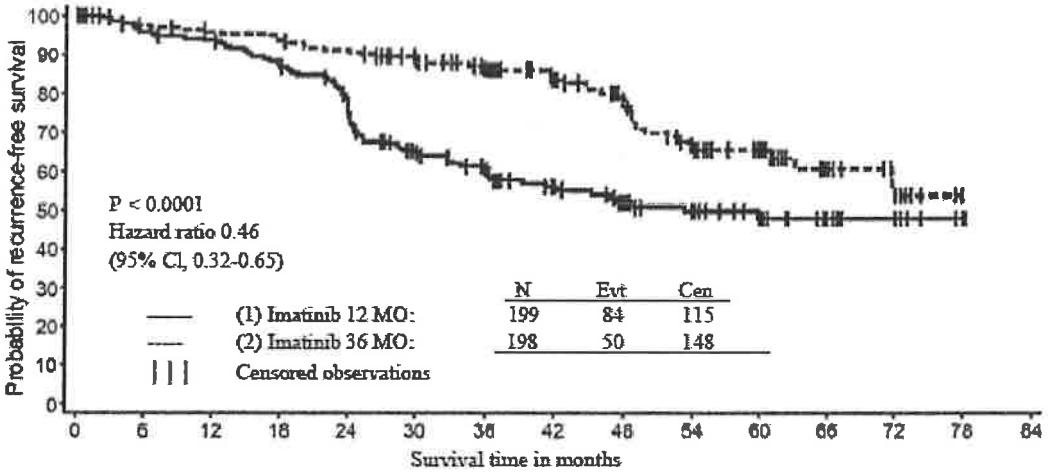
Неможливо зробити висновки щодо інших менш поширених підгруп мутацій через малу кількість досліджених пацієнтів.

Таблиця 8 лікування 12 місяців та 36 місяців Іматінібом (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)
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)

І.Т. Положевець

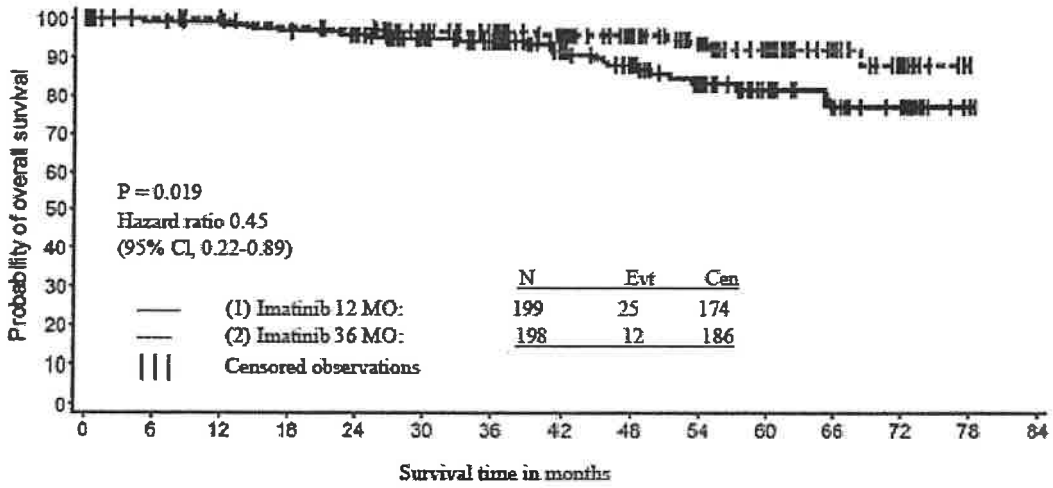
Figure 1 Kaplan-Meier estimates for primary recurrence-free survival endpoint (ITT population)



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 c-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 Ймовірність рецидиву-Ймовірність загального виживання без виживання GIST не мали даних, що підтверджують мутації c-kit або PDGFR, які могли призвести до змішаної клінічної картини результатів.

Клінічні дослідження щодо вибухаючої дерматофібросаркоми

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 йшлось в опублікованій літературі, отримували або 400 мг (4 випадки), або 800 мг (1 випадок) іматинібу щодня. Пацієнт дитячого віку отримував 400 мг/м^2/ на добу з подальшим збільшенням до 520 мг/м^2/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/м^2/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 $K_{макс.}$ на 11% та подовження $t_{макс.}$ 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 досліджувався.

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$_{(0\text{-}48\ год.)}$). 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, норфлоксацин, 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 Ki 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 (Ki = 34,7

мкМ) він пригнічував метаболізм паклітакселу. Це значення Кі значно перевищує очікувані рівні іматинібу в плазмі крові пацієнтів, отже, НЕ очікується, що при при одночасному застосуванні 5-фторурацилу або паклітакселу та іматинібу існуватиме взаємодія.

Виведення

Виходячи з відновлення сполук(-и) після перорального прийому дози $_{14}$С-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 t½ 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 спостерігалося 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/м^2/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/м^2/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/м^2 один раз на день (не більше 400 мг один раз на день) або 340 мг/м^2 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 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).

Ф / Т. Положевико /

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 безпечності

Доклінічний профіль безпечності 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 спостерігалося. 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 спостерігалася у мавп, які отримували лікування протягом 2 тижнів, у них виявили осередкову мінералізацією, розширення ниркових канальців та канальцевий некроз.

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

У щурів під час проведення 13-тижневого дослідження спостерігалася 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* (яєчник 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 спостерігалося при дозуванні ≤ 20 мг/кг. Невеликс і помірнс зменшення рівня сперматогенезу також спостерігалося 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 спостерігалося 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.

І.І. Голоженко

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/м^2.

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/м^2.

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, паращитовидні 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/м^2/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 паращитовидних 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/м^2/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 pH 102
Кросповідон
Кремнію діоксид колоїдний безводний
Магнію стеарат

Оболонка таблетки:
Гіпромелоза 6 cps (E464)
Тальк (E553b)
Поліетиленгліколь
Заліза оксид жовтий (E172)
Заліза оксид червоний (E172)

6.2 Несумісність

Не застосовно

6.3 Термін придатності
2 роки

6.4 Особливі заходи щодо зберігання
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.
Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

6.5 Вид та вміст контейнера
Таблетки Іматиніб Аккорд 100 мг
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюмінієві блістери.
Упаковки по 20, 60, 120 або 180 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери в упаковках по 30х1, 60х1, 90х1, 120х1 або 180х1.
Таблетки Іматиніб Аккорд 400 мг
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюмінієві блістери.
Упаковки по 10, 30 або 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою
Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери в упаковках по 30х1, 60х1 або 90х1.
Упаковки не всіх розмірів можуть бути доступними на ринку.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження
Немає особливих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР(и) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(их) ПОСВІДЧЕННЯ(нь)
Таблетки Іматиніб Аккорд 100 мг
EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019

Таблетки Іматиніб Аккорд 400 мг
EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ / ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Дата видачі першого реєстраційного посвідчення: 01 липня 2013 року
Дата останнього продовження терміну дії: 19 квітня 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ
Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейської агенції лікарських засобів http://www.ema.europa.eu.
Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш

І.Т. Толоженко

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 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.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг – 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, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг.
Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг – 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.
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 гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічним еозинофільним лейкозом (ХЕЛ) з перебудовою FIP1L1-PDGFRα,
- 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 неоперабельний та/або метастатичний 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).
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 х 10^9/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 х 10^9/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/м^2).
Дозу 340 мг/м^2 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/м^2 до 570 мг/м^2 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

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 консолідуючої терапії ї 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, ураховуючи площу поверхні тіла (мг/м^2).
Дітям та підліткам з Ph + ГЛЛ рекомендовано дозу 340 мг/м^2 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 гіпереозинофільному 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.

І.Т. Толочевська

Якщо спостерігається підвищення рівня білірубіну > 3 х встановлену верхню межу норми (ВВМН) або рівня печінкових трансаміназ > 5 х ВВМН, слід припинити прийом іматинібу до тих пір, поки рівень білірубіну 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/ м^2/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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 АНК < 1,0 х 10^9/л та/або тромбоцитів < 50 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 50 х 10^9/л	1. Припинити прийом препарату Іматиніб Аккорд, поки АКН ≥ 1.5 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 75 х 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 АНК < 1,0 х 10^9/л та/або тромбоцитів < 50 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 10 х 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 ≥ 1,0 х 10^9/л і тромбоцити ≥ 20 х 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 х 10^9/л та/або тромбоцити < 10 х 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 ≥ 1,0 х 10^9/л і тромбоцити ≥ 20 х 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 АНК < 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 – аспартатамінотрансфераза

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 спостерігалося 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.

/ Г. Положевич

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 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 протигрибковими засобами, певними макролідами (див. Розділ 4.5), субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (наприклад, циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дигротамін, фентаніл, альфентаніл, терфенабінін, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарин та інші похідні кумарину (див. Розділ 4.5).
Одночасне застосування іматинібу та лікарських засобів, що індукують CYP3A4 (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 CYP3A4 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 (ТСГ).

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 ГІСП (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 гіпереозинофільним 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 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 ГІСП 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 ГІСП існує більш високий ризик виникнення кровотечі будь-якого типу. Оскільки підвищена васкуляризація та схильність до кровотеч є частиною природи та клінічного перебігу ГІСП, 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-

Д І.І. Іолотовська

ADAMTS13-антитіл. Якщо рівень анти-ADAMTS13-антитіл є підвищеним в поєднанні з низькою активністю білку ADAMTS13, лікування препаратом Іматиніб Аккорд НЕ слід відновлювати.

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 плазмового 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, телапревір, 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 $K_{макс.}$ 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 звіробій 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 $K_{макс.}$ 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 (ФІПЕП), таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. Площа під кривою іматинібу в плазмі крові знизилась на 73%, порівняно з пацієнтами, які не отримували ФІПЕП. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину чи інших сильних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Активні речовини, концентрація яких в плазмі крові може змінюватись під впливом іматинібу
Іматиніб збільшує середню $К_{макс.}$ 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 HMG-CoA-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 Р450 при концентраціях, подібних 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 $К_{макс.}$ 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 Ki 58,5 мкмоль/л. Це пригнічення не спостерігалося *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 Ph + 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 плода.

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 молоко/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,

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, спостерігалося 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 ГІСП 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 ГІСП, що, ймовірно, пов'язано з основним захворюванням. У дослідженні пацієнтів з неоперабельної та/або метастатичною ГІСП, 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 періорбітальні 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.

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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 до < 1/100), рідко (≥ 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	
Нечасто:	Оперізуючий герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія[1], синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис
Рідко:	Грибкова інфекція
Невідомо:	Реактивація вірусу гепатиту В*
Доброякісні, злоякісні та не уточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	
Рідко:	Синдром лізису пухлини
Невідомо:	Пухлинні крововиливи/некроз пухлини*
З боку системи крові та лімфатичної системи	
Дуже часто:	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія
Часто:	Панцитопенія, фебрильна нейтропенія
Нечасто:	Тромбоцитемія, лімфопенія, депресія кісткового мозку, еозинофілія, лімфаденопатія
Рідко:	Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія
З боку імунної системи	
Невідомо:	Анафілактичний шок*
З боку обміну речовин та харчування	
Часто:	Анорексія
Нечасто:	Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, зниження апетиту, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія
Рідко:	Гіперкаліємія, гіпомагніємія
З боку психічної системи	
Часто:	Безсоння
Нечасто:	Депресія, зниження лібідо, тривога
Рідко:	Сплутаність свідомості
З боку нервової системи	
Дуже часто:	Головний біль[2]
Часто:	Запаморочення, парестезія, порушення смаку, гіпестезія
Нечасто:	Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, церебральний крововилив
Рідко:	Підвищений внутрішньочерепний тиск, судоми, неврит зорового нерва
Невідомо:	Набряк мозку*
З боку органів зору	
Часто:	Набряк повік, посилена сльозотеча, крововилив в кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затуманення зору
Нечасто:	Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк

Г / І. Гологевська

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 системи[4]	
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 ектазія 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, облисіння, нічне потовиділення, реакція світлочутливості
Нечасто:	Гнійничковий висип, підвищене потовиділення, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до синців, гіпотрихоз, гіпопігментація шкіри, ексфоліативний дерматит, оніхоклаз, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпігментація шкіри, бульозні висипи, паннікуліт[12]
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), пемфігус*
Невідомо:	Синдром пальмоплантарної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, плоский лишай*, токсичний епідермальний некроліз*,

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

[5] Про плевральний випіт повідомлявся частіше у пацієнтів з ГІСП та з трансформованою формою ХМЛ (CML-AP та CML-BC), 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.

Д / І. Голованська

[1] [0]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
[12] Включаючи нодозну еритему.

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 x 10^9/л) та тромбоцитопеній (кількість тромбоцитів < 50 x 10^9/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 x 10^9/л) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 10 x 10^9/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 іматинібом, 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 спостерігалося 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.

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 білірубіну, 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 (ФСК), 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 лейкемічних 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.

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 II.
За участю пацієнтів з вперше діагностованим Ph+ ХМЛ було проведено одне велике міжнародне відкрите багато центрове рандомізоване дослідження фази III. Крім того, діти та підлітки проходили лікування у двох дослідженнях фази I та фази II.
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 III у дорослих порівнювалось лікування або лише препаратом Іматиніб Аккорд, або комбінацією альфа-інтерферону (ІФ) з цитарабіном (Ara-C).
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/м^2/на добу підшкірно у поєднанні з 20 мг Ara-C/м^2/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 (%)	 153/305 = 50,2% 73/104 = 70,2%	 8/83 = 9,6% 3/12 = 25%

Д / І. Головченко

Велика відповідь через 84 місяці (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%

*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 x 10^9/л, тромбоцити < 450 x 10^9/л, мієлоцити + метамієлоцити < 5% в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли < 20%, відсутність екстрамедулярних 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 + Ara-C було 165 (29,8%) подій, із них 130 - під час першочергового лікування ІФ + Ara-C.
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 + Ара-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 + Ara-C, відповідно (p = 0,073, логранговий критерій). На цю кінцеву точку, що визначається часом до настання події, сильно впливає високий перехресний коефіцієнт від ІФ + Ara-C 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 + Ara-C (кількість = 325) з ідентичним режимом. У цьому ретроспективному аналізі було продемонстровано перевагу препарату Іматиніб Аккорд над ІФ + Ara-C по відношенню до загальної виживаності (p < 0,001); протягом 42 місяців померло 47 (8,5%) пацієнтів з групи прийому іматинібу та 63 (19,4%) пацієнти з групи прийому ІФ + Ara-C.
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 ≥ 25 х 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. Підтверджену 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 ти 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 I (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 (к = 532)	Дослідження 0109 Дані за 40,5 місяців Фаза акселерації (к = 235)	Дослідження 0102 Дані за 38 місяців Бластний криз мієлоїдного типу (к = 260)
		% пацієнтів ($ДІ_{95\%}$)	

Гематологічна відповідь[1] Повна гематологічна відповідь (ПГВ) Відсутність доказів наявності лейкемії (ВДЛ) Повернення до хронічної фази (ПХФ)	95% (92,3-96,3) 95% не застосовно не застосовно	71% (65,3-77,2) 42% 12% 17%	31% (25,2-36,8) 8% 5% 18%
Велика цитогенетична відповідь[2] Повна (Підтверджена[3]) [95% ДІ] Часткова	65% (61,2-69,5) 53% (43%) [38,6-47,2] 12%	28% (22,0-33,9) 20% (16%) [11,3-21,0] 7%	15% (11,2-20,4) 7% (2%) [0,6-4,4] 8%

[1]**Критерії гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджуються через ≥ 4 тижні):**
ПГВ: дослідження 0110 [АКЛ < 10 х 10^9/л, тромбоцити < 450 х 10^9/л, мієлоцити + метамієлоцити < 5% в крові, відсутність бластів та промієлоцитів в крові, базофіли < 20%, відсутність екстрамедулярних процесів] та дослідження 0102 і 0109 [АКЛ ≥ 1.5 х 10^9/л, тромбоцити ≥ 100 х 10^9/л, відсутність бластів в крові, бласти в КМ < 5% та відсутність екстра медулярного захворювання]
ВДЛ: ті самі критерії, що й для ПГВ, але АКЛ ≥ 1 х 10^9/л та тромбоцити ≥ 20 х 10^9/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%)
[3]Повна цитогенетична відповідь підтверджена другою цитогенетичною оцінкою кісткового мозку, проведеною принаймні через місяць після початкового дослідження кісткового мозку.

Діти
Загалом 26 дітей віком < 18 років з хронічною фазою ХМЛ (к = 11) або з ХМЛ у період бластного кризу чи з гострими лейкеміями Ph + (к = 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/м^2/на добу (к = 5), 340 мг/м^2/на добу (к = 9), 440 мг/м^2/на добу (к = 7) та 570 мг/м^2/на добу (к = 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/м^2/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 іматинібу 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 консолідуючу 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 некоптрольованих 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 іматинібу

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; 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 х 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; Вінкристин 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 Hyper-CVAD: CP 300 мг/м^2 в/в (3 год., кожні 12 год.), дні 1-3; Вінкристин 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, 5днів на місяць упродовж 13 місяців
Всі програми лікування з метою захисту ЦНС включають призначення стероїдів. Ara-C - цитозин арабінозид; CP - циклофосфамід; DEX - дексаметазон; MTX - метотрексат; 6-MP - 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/м^2/на добу) у поєднанні з інтенсивною хіміотерапією 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 днях при безперервному щоденному дозуванні іматинібу під час перших курсів хіміотерапії). Безперервний щоденний вплив іматинібу на початку курсу лікування у поєднанні з хіміотерапією у пацієнтів когорти 5 (к = 50), які отримували стандартну хіміотерапію без іматинібу (69,6% порівняно з 31,6%, відповідно), покращив показник безподійної 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 хіміотерапії 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. х 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. х 6 доз iii, 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. х 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 CPM 250 мг/м^2/доза кожні 12 год. х 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. х 6 доз iii, 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 12год. 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 х 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. х 6 доз iii, 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/в, день 44
Підтримуюча терапія	MTX 5 г/м^2 за 24 год. в/в, день 1

Д / І. Голосовська

(цикли по 8 тижнів) Цикли 1-4	Лейковорин 75 мг/м^2 за 36 год в/в; 15 мг/м^2 в/в або перорально кожні 6 год. x 6 доз iii, 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 - вінкристин, DEX - дексаметазон, DAUN - даунорубіцин, 6-МП - 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP - L-аспарагіназа, PEG-ASP – PEG-аспарагіназа, MESNA - 2-меркаптоетансульфонат натрію, iii - або доки рівень MTX < 0,1 мкМ, Гр – Грей.	

Дослідження AIT07 - багатоцентрове відкрите рандомізоване дослідження фази II/III, 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.

<u>Клінічні дослідження щодо мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань</u>

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 II (дослідження B2225) 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 21 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 B2225). 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 (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/м^2 на добу. Усі пацієнти досягли повної гематологічної відповіді, цитогенетичної відповіді та/або клінічної відповіді.

Клінічні дослідження щодо гіпереозинофільного синдрому та хронічного еозинофільного лейкозу

Одне відкрите багатоцентрове 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-PDGFRα. В інших 3 опублікованих звітах ще у чотирьох пацієнтів з ГЕС виявили позитивну гібридну кіназу FIP1L1-PDGFRα. Усі 65 пацієнтів із позитивною гібридною кіназою FIP1L1-PDGFRα 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/м^2 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) Найкраща відповідь	n= %
Повна відповідь	1 (0,7)
Часткова відповідь	98 (66,7)
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% C.I. 12–23). Середній час до неефективного лікування у пацієнтів, які відповіли, становив 122 тижні (95% C.I 106–147), тоді як у загальній популяції дослідження становилоа 84 тижні (95% C.I 71–109). Середня загальна виживаність не була досягнута. За оцінкою Каплана-Майєра виживання після 36-місячного спостереження становить 68%.
У двох клінічних дослідженнях (дослідження B2222 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 захворюванням 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 групи 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 (ITT). 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 спостерігалося. Групи низького та дуже низького ризику. Загальної переваги для виживання не спостерігалося.

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 плацебо	Іматиніб з плацебо
NIH	Low Intermediate High	29.5 25.7 44.8	0/86 vs. 2/90 4/75 vs. 6/78 21/140 vs. 51/127	N.E. 0.59 (0.17; 2.10) 0.29 (0.18; 0.49)	100 vs.98.7 100 vs. 94.8 94.8 vs. 64.0	100 vs. 95.5 97.8 vs. 89.5 80.7 vs. 46.6
AFIP	Very Low Moderate High	20,7 25.0 24.6 29.7	0/52 vs. 2/63 2/70 vs. 0/69 2/70 vs. 11/67 16/84 vs. 39/81	N.E. N.E. 0.16 (0.03; 0.70) 0.27 (0.15; 0.48)	100 vs. 98.1 100 vs. 100 97.9 vs. 90.8 98.7 vs. 56.1	100 vs. 93.0 97.8 vs. 100 97.9 vs. 73.3 79.9 vs. 41.5

У другому багатоцентровому відкритому дослідженні фази III (SSG XVIII/AIO) порівнювали іматиніб 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.

/ І.І. Толоконнікова/

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 іматинібом значно подовжували RFS порівняно з 12 місяцями лікування.

Лікування іматинібом (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 іматинібом значно подовжували загальне виживання (ОС) порівняно з 12 місяцями лікування іматинібом (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.

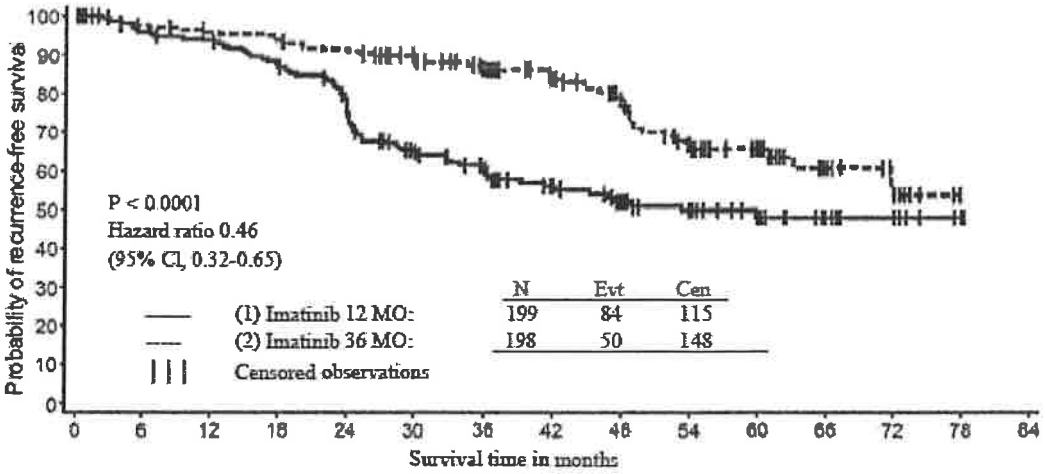
Лікування іматинібом протягом 36 місяців було кращим за лікування протягом 12 місяців у аналізі ITT, тобто, включаючи всю досліджуваних пацієнтів. У плановому аналізі підгрупи за типом мутації, ЧСС для RFS за 36 місяців лікування пацієнтів з мутаціями екзону 11 становило 0,35 [95% ДІ: 0,22, 0,56].

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

Таблиця 8 лікування 12 місяців та 36 місяців Іматінібом (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)
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)

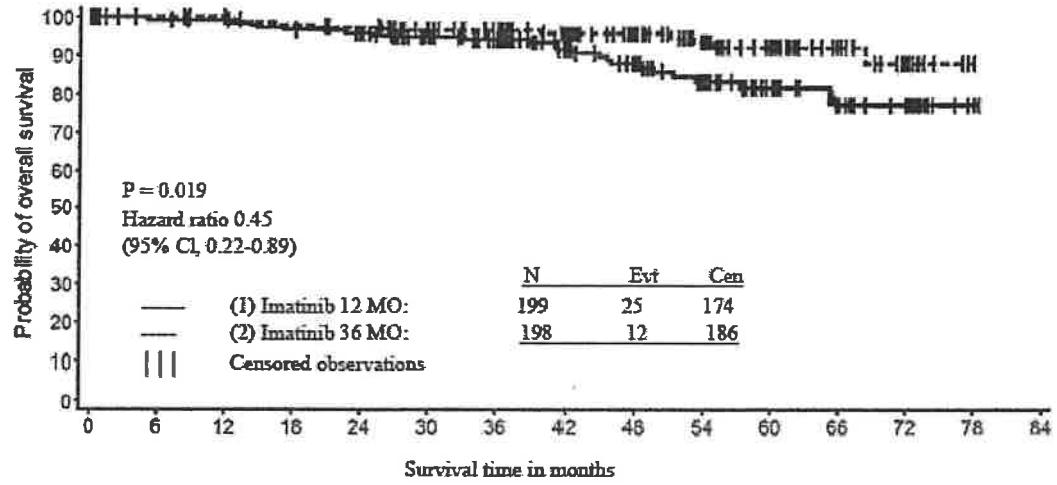
Figure 1 Kaplan-Meier estimates for primary recurrence-free survival endpoint (ITT population)



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	51:46	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 c-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 Ймовірність рецидиву-Ймовірність загального виживання без виживання GIST не мали даних, що підтверджують мутації c-kit або PDGFR, які могли призвести до змішаної клінічної картини результатів.

Клінічні дослідження щодо вибухаючої дерматофібросаркоми

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 йшлось в опублікованій літературі, отримували або 400 мг (4 випадки), або 800 мг (1 випадок) іматинібу щодня. Пацієнт дитячого віку отримував 400 мг/м^2/ на добу з подальшим збільшенням до 520 мг/м^2/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/м^2/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 $K_{макс.}$ на 11% та подовження $t_{макс.}$ 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 досліджувався.

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$_{(0\text{-}48\ год.)}$). 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, норфлоксацин, 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 Ki 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 (Ki = 34,7

мкМ) він пригнічував метаболізм паклітакселу. Це значення Кі значно перевищує очікувані рівні іматинібу в плазмі крові пацієнтів, отже, НЕ очікується, що при 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 t½ 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 спостерігалося 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/м^2/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/м^2/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/м^2 один раз на день (не більше 400 мг один раз на день) або 340 мг/м^2 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 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 безпечності

Доклінічний профіль безпечності 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 спостерігалося. 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 спостерігалася у мавп, які отримували лікування протягом 2 тижнів, у них виявили осередкову мінералізацією, розширення ниркових канальців та канальцевий некроз.

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

У щурів під час проведення 13-тижневого дослідження спостерігалася 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* (яєчник 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 спостерігалося при дозуванні ≤ 20 мг/кг. Невелике і помірне зменшення рівня сперматогенезу також спостерігалося 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 спостерігалося 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.

Д. І. Болотовський

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/м^2.
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/м^2.
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, паращитовидні 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/м^2/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 паращитовидних 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/м^2/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 (Е464)
Целюлоза мікрокристалічна pH 102
Кросповідон
Кремнію діоксид колоїдний безводний
Магнію стеарат

Оболонка таблетки:
Гіпромелоза 6 cps (Е464)
Тальк (Е553b)
Поліетиленгліколь
Заліза оксид жовтий (Е172)
Заліза оксид червоний (Е172)

6.2 Несумісність

Не застосовно

6.3 Термін придатності
2 роки

6.4 Особливі заходи щодо зберігання
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери
Зберігати при температурі не вище 30 °С.
Алюміній/Алюмінієві блістери
Лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання.

6.5 Вид та вміст контейнера
Таблетки Іматиніб Аккорд 100 мг
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюмінієві блістери.
Упаковки по 20, 60, 120 або 180 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100 мг упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1, 90х1, 120х1 або 180х1.
Таблетки Іматиніб Аккорд 400 мг
ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюмінієві блістери.
Упаковки по 10, 30 або 90 таблеток, вкритих плівковою оболонкою.
Додатково Іматиніб Аккорд, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 400 мг, упаковані в перфоровані однодозові ПВХ/ПВДХ/Алюмінієві блістери або Алюміній/Алюміній блістери, в упаковках по 30х1, 60х1 або 90х1.
Упаковки не всіх розмірів можуть бути доступними на ринку.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження
Немає особливих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

8. НОМЕР(и) РЕЄСТРАЦІЙНОГО(их) ПОСВІДЧЕННЯ(нь)
Таблетки Іматиніб Аккорд 100 мг
EU/1/13/845/001 004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019
EU/1/13/845/023-027

Таблетки Іматиніб Аккорд 400 мг
EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/028-030

9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ / ПРОДОВЖЕННЯ ТЕРМІНУ ДІЇ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ
Дата видачі першого реєстраційного посвідчення: 01 липня 2013 року
Дата останнього продовження терміну дії: 19 квітня 2018 року

10. ДАТА ПЕРЕГЛЯДУ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті Європейської агенції лікарських засобів http://www.ema.europa.eu.

Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш