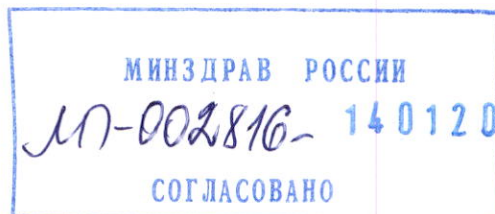


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИМАТИНИБ



Регистрационный номер: ЛП-002816

Торговое наименование: Иматиниб

Международное непатентованное наименование: Иматиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 100 мг

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 128,56 мг в пересчете на иматиниб – 100,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 350,94 мг, кроскармеллоза натрия – 10,00 мг, повидон К-30 – 7,50 мг, тальк – 3,00 мг, магния стеарат – 5,00 мг, кросповидон – 15,00 мг.

состав оболочки: макрогол – 1,2 мг, гипромеллоза – 2,4 мг, тальк – 1,2 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,2 мг, оксид железа красный (Е-172) – 4,00 мг.

Дозировка 400 мг

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 514,25 мг в пересчете на иматиниб – 400,00 мг; *вспомогательные вещества:* лактоза безводная – 80,174 мг, кроскармеллоза натрия – 10,00 мг, повидон К-30 – 12,545 мг, тальк – 7,527 мг, магния стеарат – 10,00 мг, кросповидон – 15,50 мг.

состав оболочки: макрогол – 3,9 мг, гипромеллоза – 7,8 мг, тальк – 3,9 мг, титана диоксид (Е 171) – 3,9 мг, оксид железа красный (Е 172) – 0,50 мг.

Описание:

Дозировка 100 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета со слабым желтоватым оттенком.

Дозировка 400 мг: Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета со слабым желтоватым оттенком.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб – ингибитор протеин-тирозинкиназ, который оказывает избирательное ингибирующее влияние на активность BCR-ABL тирозинкиназы (ТК), а также на некоторые другие ТК: рецептор фактора роста тучных и стволовых клеток (SCFR или белковая тирозинкиназа KIT, CD 117), Рецепторы домена дискоидина (DDR1 и DDR2), рецептор колониестимулирующего фактора (CSF- 1R), рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR- α и PDGFR- β).

Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих BCR-ABL, включая незрелые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом ОЛЛ. *In vitro* иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-позитивные колонии, полученные из клеток крови пациентов с ХМЛ.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией с-Kit рецептора.

Активация рецепторов фактора роста тромбоцитов или ABL-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, так и гиперэозинофильного синдрома (ГЭС), хронического эозинофильного лейкоза и взбухающей дерматофибросаркомы. Активация с-Kit рецептора тирозинкиназы и рецепторов фактора роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза. Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающих в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, с-Kit-рецептора и ABL-фрагмента тирозинкиназы. При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечается достоверное увеличение общей выживаемости пациентов (медиана выживаемости - 48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.). Адьювантная терапия препаратом ГИСО ЖКТ в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89 %, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 мес.). Адьювантная терапия препаратом у пациентов с ГИСО в течение 3 лет приводит к значительному увеличению общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования заболевания по сравнению с терапией в течение 1 года.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались при введении препарата в диапазоне доз от 25 мг до 1 000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в 1-й день, а также по достижению равновесных концентраций иматиниба в плазме крови на 7-й или 28-й день.

Всасывание

После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98%. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 40-60%. При введении иматиниба в диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость AUC от величины дозы.

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови на 11 % и величины AUC - примерно на 7,4 %) и замедление скорости всасывания (увеличение времени достижения максимальной концентрации иматиниба в плазме крови на 1,5 ч) в сравнении с приемом натощак.

Распределение

Около 95% иматиниба связывается с белками плазмы крови (главным образом с альбумином и кислыми α -гликопротеинами, в незначительной степени – с липопротеинами).

Метаболизм

Иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени с образованием основного метаболита (N-деметилованного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. *In vitro* метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сопоставимой с активностью исходного вещества. AUC метаболита составляет 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

Выведение

После однократного приема препарат выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % - кишечником и 13 % - почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20% - через кишечник и 5 % - почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч.

При повторных приемах препарата 1 раз в сутки фармакокинетические параметры существенно не изменяются, а равновесная концентрация иматиниба в плазме крови превышает исходную в 1,5-2,5 раза.

У пациентов старше 65 лет незначительно увеличивается объем распределения (на 12 %).

Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет примерно 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - около 11,8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения клиренса и объема распределения иматиниба при его одновременном применении с другими лекарственными средствами несущественны и не требуют изменения дозы.

Дети и подростки: как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет иматиниб при приеме внутрь быстро и практически полностью всасывается. Величины AUC у пациентов этой возрастной группы после приема иматиниба в дозах 260 и 340 мг/м² сходны с таковыми у взрослых после приема препарата в дозах 400 мг и 600 мг, соответственно.

При сравнении значений AUC (0-24) у детей и подростков в 1-й и на 8-й дни при повторном приеме препарата в дозе 340 мг/м² 1 раз в сутки отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба. На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями было показано, что клиренс иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела, другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба.

Нарушение функции печени: у пациентов с нарушениями функции печени различной степени средние значения AUC не увеличиваются.

Нарушение функции почек: при применении иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина >30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции (воздействующего количества) препарата в плазме крови в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислого α -гликопротеина (основного белка плазмы, связывающегося с иматинибом). Поскольку только незначительное количество препарата выводится почками, клиренс свободного иматиниба был одинаковым у здоровых добровольцев и у пациентов с нарушениями функции почек. Корреляции между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

Показания к применению

- впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ХМЛ) у детей и взрослых;
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых;
- впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+)

острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;

- рецидивирующий или рефрактерный Ph+ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов;
- системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit мутации или с неизвестным c-Kit мутационным статусом;
- гиперэозинофильный синдром (ГЭС) и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGRF альфа-тирозинкиназой;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов;
- неоперабельные или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), позитивные по c-Kit (CD117), у взрослых пациентов;
- адъювантная терапия c-Kit (CD 117) ГИСО у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены);
- До 1-го года у пациентов с Ph+ОЛЛ;
- До 2-х лет у пациентов с Ph+ХМЛ;
- До 18 лет по остальным показаниям.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять иматиниб:

- у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени;
- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом. Надежными являются такие методы контроля рождаемости, при правильном и постоянном использовании которых частота возникновения беременности не превышает 1 % в год.

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях у животных отмечена репродуктивная токсичность иматиниба. Данные о применении препарата во время беременности отсутствуют. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороков развития детей пациенток, принимавших препарат во время беременности.

Грудное вскармливание

Как иматиниб, так и его активный метаболит могут выделяться с молоком человека. Отношение концентрации в молоке к концентрации в плазме для иматиниба и его метаболита составило 0,5 и 0,9 соответственно, что свидетельствует о большей концентрации метаболита в грудном молоке. Принимая во внимание суммированное количество метаболита и неизмененного вещества, а также учитывая максимальное суточное потребление молока грудным младенцем, ожидается, что полученная с молоком доза иматиниба будет низкой (около 10% от терапевтической дозы). Однако в связи с отсутствием данных, во время терапии препаратом пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Исследований влияния иматиниба на фертильность и сперматогенез у мужчин не проводились. Пациентам мужского пола, получающим препарат, по данному вопросу следует обратиться за консультацией к лечащему врачу.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь, во время еды, запивая полным стаканом воды (для снижения риска развития желудочно-кишечных расстройств).

Дозы 400 и 600 мг в сутки принимают за 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить таблетку целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде, для чего таблетки разводят водой или яблочным соком. Необходимое количество таблеток помещают в стакан, заливают жидкостью (приблизительно 50 мл жидкости для таблетки 100 мг и 100 мл - для таблетки

400 мг) и размешивают ложкой, в результате чего образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию у пациентов с Ph+ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления субоптимального ответа на лечение, потери ответа, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного лекарственного взаимодействия. Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

При ХМЛ рекомендуемая доза препарата зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе - 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз в сутки.

В случае прогрессирования ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного ответа на терапию (отсутствие полного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического - через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого ответа), если отсутствуют выраженные побочные эффекты и нейтропения/тромбоцитопения, не связанные с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг в сутки у пациентов в хронической фазе заболевания, и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе.

Расчет режима дозирования у *детей старше 2-х лет* основывается на площади поверхности тела. Доза 340 мг/м² в сутки рекомендуется у детей с хронической фазой ХМЛ и фазой акселерации. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

При Ph+ ОЛЛ рекомендуемая доза препарата составляет 600 мг в сутки.

Расчет режима дозирования у *детей старше 1 года* основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

При *рецидивирующем или рефрактерном Ph+ ОЛЛ* у взрослых пациентов рекомендованная доза составляет 600 мг/сут.

При *миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях* у взрослых рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки.

При *системном мастоцитозе* при отсутствии D816V c-Kit мутации или неизвестном мутационном статусе или недостаточной эффективности предшествующей терапии рекомендуемая доза препарата Иматиниб у взрослых составляет 400 мг в сутки. При

системном мастоцитозе, обусловленном аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов Fip like 1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

При ГЭС и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ХЭЛ) у взрослых рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза препарата Иматиниба составляет 800 мг в сутки.

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных ГИСО рекомендуемая доза препарата Иматиниба составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы препарата Иматиниба с 400 мг до 600 мг или до 800 мг. При применении препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов с ГИСО рекомендуемая доза составляет - 400 мг/сут. Минимальная продолжительность лечения 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом следует прекратить.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с нарушениями функции печени препарат Иматиниб следует назначать в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии выраженных нежелательных эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с особой осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости иматиниба начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности - увеличена.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения состояния. Затем лечение может быть возобновлено с использованием дозы препарата, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови, соответственно, в 3 и 5 раз превышающих верхнюю границу нормы (ВГН), лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5xВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значений менее 2,5 x ВГН.

Терапию препаратом возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей - с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения).

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений.

При системном мастоцитозе (СМ) и ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной *FIP1L1-PDGFR* α -тирозинкиназой (начальная доза препарата 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов в крови до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов в крови до уровня $<50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а число тромбоцитов не увеличится до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение препаратом в дозе, применявшейся до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых, ГИСО у взрослых пациентов, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $<50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не возрастет до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не увеличится до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение препаратом в дозе,

применявшейся до прерывания терапии.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $<50 \times 10^9/\text{л}$ следует повторить вышеуказанные действия, а затем возобновить лечение препаратом в уменьшенной дозе 300 мг (у детей - $260 \text{ мг}/\text{м}^2$).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых - 600 мг, для детей - $340 \text{ мг}/\text{м}^2$) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов до уровня $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $<10 \times 10^9/\text{л}$ после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. Проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. Если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата Иматиниб до 400 мг (у детей - $260 \text{ мг}/\text{м}^2$);
3. Если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей - $200 \text{ мг}/\text{м}^2$);
4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет $>1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $>20 \times 10^9/\text{л}$; затем возобновить лечение препаратом в дозе 300 мг (у детей - $200 \text{ мг}/\text{м}^2$).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической взрывающей дерматофибросаркоме (начальная доза препарата Иматиниба 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $<50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не возрастет до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов не увеличится до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов до уровня $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов до уровня $<50 \times 10^9/\text{л}$ следует вышеуказанные повторить действия, а затем возобновить лечение препаратом ИПрматиниб в уменьшенной дозе 400 мг.

Побочное действие

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата испытывают те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ ($>10\%$), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, миалгия, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. В основном эти НЯ были легкими или умеренно выраженными, только 2-5% пациентов прекращали терапию иматинибом из-за развития НЯ.

Типы НЯ и частота их развития схожи при приеме иматиниба взрослыми и детьми с Ph+

лейкозами.

Миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как при ХМЛ, так и при ГИСО. У пациентов с ХМЛ выше частота развития и тяжесть течения миелосупрессии, у пациентов с ГИСО - желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечений. Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как кишечная непроходимость, перфорация и изъязвление слизистой оболочки, являются более специфичными для конкретного показания. Другими серьезными НЯ при применении иматиниба являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

Часто отмечались периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и нижних конечностях.

Сочетанные НЯ, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела (с периферическими отеками или без них), которые могут быть классифицированы как «задержка жидкости», в некоторых случаях способны достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

Возможна коррекция дозы препарата в зависимости от степени выраженности НЯ вплоть до отмены препарата.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) НЯ классифицированы в соответствии с частотой их развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $> 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания

нечасто: герпес простой, герпес опоясывающий, назофарингит, пневмония¹, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей (в т.ч. грипп), инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис;

редко: микозы;

частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

редко: синдром лизиса опухоли;

частота неизвестна: опухолевое кровотечение/некроз опухолей.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

очень часто: нейтропения, тромбоцитопения, анемия;

часто: панцитопения, фебрильная нейтропения;

нечасто: тромбоцитемия, лимфопения, выраженное угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия;

редко: гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

часто: анорексия;

нечасто: гипокалиемия, повышение или снижение аппетита, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, подагра, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия;

редко: гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения со стороны нервной системы

очень часто: головная боль²;

часто: бессонница, головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезии;

нечасто: депрессия, тревога, снижение либидо, мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт;

редко: спутанность сознания, повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения

часто: отек век, повышенное слезотечение, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения;

нечасто: раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру глаза, кровоизлияние в сетчатку глаза, блефарит, макулярный отек;

редко: катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

нечасто: вертиго (головокружение), шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

часто: «приливы»⁴, кровоизлияния⁴;

нечасто: ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность³, отек легких, тахикардия, повышение или снижение артериального давления⁴, гематома⁴ (в т.ч. субдуральная гематома), похолодание конечностей⁴, синдром Рейно⁴;

редко: аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

часто: носовое кровотечение, одышка, кашель;

нечасто: плевральный выпот⁵, боль в глотке или гортани, фарингит;

редко: плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

очень часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе⁶;

часто: вздутие живота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит;

нечасто: стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно – кишечные кровотечения⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, изъязвление слизистой оболочки желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит;

редко: колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

нечасто: желтуха, гепатит, гипербилирубинемия;

редко: печеночная недостаточность, некроз печени⁸.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь;

часто: отечность лица, зуд, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации;

нечасто: пустулезная сыпь, петехии, повышенное потоотделение,

крапивница, экхимозы, повышенная предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, псориаз, пурпура, буллезная сыпь;

редко: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, мультиформная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), везикулярная сыпь, лейкокластический васкулит, острая генерализованная пустулезная экзантема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

очень часто: мышечные спазмы и судороги, костно-мышечная боль (миалгия, артралгия, боль в костях⁹);

часто: припухлость суставов;

нечасто: скованность мышц и суставов;

редко: мышечная слабость, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: боль в области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, учащенное

мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

нечасто: гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

очень часто: задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела;

часто: слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, снижение массы тела;

нечасто: боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

нечасто: повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и содержания креатинина в плазме крови;

редко: повышение активности амилазы в плазме крови.

¹ Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

² Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

³ НЯ со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

⁴ «Приливы» наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

⁵ Плевральный выпот чаще отмечался у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

^{6/7} Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

⁸ Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

⁹ Скелетно-мышечные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

Пострегистрационный опыт применения

При пострегистрационном применении иматиниба, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НЯ (их связь с применением препарата не установлена, размер популяции пациентов неизвестен):

Нарушения со стороны нервной системы

нечасто: отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения

редко: кровоизлияние в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

нечасто: тромбоз/эмболия;

редко: перикардит, тампонада сердца;

очень редко: анафилактический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: острая дыхательная недостаточность¹, интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

нечасто: паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ²;

редко: дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE- синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: ладонно-подошвенная эритродизестезия;

редко: лихеноидный кератоз, красный плоский лишай;

очень редко: токсический эпидермальный некролиз;

частота неизвестна: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), псевдопорфирия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

редко: аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия;

частота неизвестна: задержка роста у детей.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

очень редко: кровотечение из желтого тела/кисты яичника.

¹ Имеются отдельные сообщения о развитии выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

² Сообщалось об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных явлений

Угнетение кроветворения

Угнетение кроветворения очень часто встречается у онкологических пациентов, получающих лечение иматинибом.

Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности зависят от стадии ХМЛ и используемой дозы препарата, они максимальны в случае применения препарата в высоких дозах. Угнетение кроветворения на фоне применения иматиниба у пациентов с ХМЛ обратимо и в большинстве случаев не требует отмены препарата или уменьшения его дозы. Также отмечались случаи панцитопении, лимфопении и угнетения костного мозга. При использовании иматиниба рекомендуется регулярно осуществлять контроль клеточного состава крови и функции печени (активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, концентрации билирубина).

Кровоизлияние/кровотечение

Кровотечения из органов ЖКТ и кровоизлияния в ЦНС нередко отмечаются у пациентов с ХМЛ с исходно нарушенной функцией костного мозга. Кровотечения являются известным осложнением заболевания в популяции тяжелобольных пациентов с лейкозом и могут возникать в результате тромбоцитопении или, реже, вследствие нарушения тромбоцитарной функции.

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов с метастазирующими ГИСО, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, некроз опухоли). В первой линии терапии ХМЛ и при адьювантной терапии ГИСО наблюдаемая частота кровотечений из органов ЖКТ была самой низкой. Имеются редкие сообщения о сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром) при применении иматиниба в пострегистрационном периоде.

Отеки и задержка жидкости

Отеки являются частым побочным эффектом терапии иматинибом. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень их выраженности коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой - отеки нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется.

Другие явления, связанные с задержкой жидкости в организме, возникают значительно реже, однако из-за локализации потенциально могут быть серьезными. Наиболее частым НЯ, связанным с задержкой жидкости в организме, был выпот в плевральную полость, чаще всего наблюдавшийся у пациентов на поздних стадиях ХМЛ и с метастазирующими ГИСО.

Сердечная недостаточность у пациентов с отеками и задержкой жидкости встречалась редко. Частота была выше у пациентов на поздних стадиях ХМЛ, что может быть объяснено ухудшением течения заболевания. Аналогичная тенденция была отмечена для почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости.

Сыпь и тяжелые кожные нежелательные явления

Кожная сыпь отмечается примерно у трети всех пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям. Она часто сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных, макулопапулезных высыпаний и эксфолиативных поражений на предплечьях, туловище, лице или может быть генерализованной с системными проявлениями. Хотя в большинстве случаев сыпь легкая и проходит без лечения, в более тяжелых случаях, которые встречаются реже (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, DRESS-синдром), может потребоваться временная или полная отмена препарата.

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности «печеночных» трансаминаз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако, в ряде случаев, оно может проявляться и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель.

Гипофосфатемия

Пониженное содержание фосфора в сыворотке крови и гипофосфатемия (вплоть до 3-4 степени) отмечаются сравнительно часто при использовании иматиниба по всем показаниям, однако клиническая значимость этого не установлена. иматиниб способен угнетать дифференциацию моноцитов человека в остеокласты, что сопровождается снижением резорбтивной способности этих клеток. Было отмечено дозозависимое уменьшение экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANK-L) в остеокластах в присутствии иматиниба. Устойчивое ингибирование активности остеокластов может вести к обратному регуляторному эффекту, который проявляется повышением концентрации паратиреоидного гормона. Клиническая значимость результатов доклинических исследований пока неясна, а их взаимосвязь с НЯ со стороны скелета, такими как переломы костей, не была доказана.

Результаты, полученные за период 24 месяца в исследовании III фазы, спланированном для изучения дозозависимости конечных точек и оценки безопасности у пациентов с впервые

диагностированным ХМЛ показали, что сниженный уровень фосфора или кальция в сыворотке крови 3-й или 4-й степени отмечались у 19,1 % по сравнению с 15,5 % и у 5,1 % по сравнению с 0,9 % пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг и 800 мг соответственно.

Кишечная непроходимость, перфорация или изъязвление слизистой оболочки желудка или кишечника

У небольшой части пациентов на фоне терапии иматинибом отмечается язвенное поражение ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдаются у пациентов с ГИСО. В случае метастазирующих ГИСО некроз опухоли может возникать на фоне лечебного патоморфоза, что в редких случаях приводит к перфорации. Непроходимость ЖКТ также чаще возникает у пациентов с ГИСО, ее причиной могут быть метастазы или спайки, возникшие в результате ранее проведенного оперативного лечения.

Синдром лизиса опухоли

Причинно-следственная связь между синдромом лизиса опухоли и лечением иматинибом представляется возможной, хотя анализ ряда случаев был осложнен применявшейся сопутствующей медикаментозной терапией и наличием других независимых рисков.

Задержка роста у детей

Иматиниб способен влиять на рост детей, особенно детей препубертатного возраста. Нельзя исключить причинно-следственную связь между задержкой роста у детей и применением иматиниба.

Тяжелые респираторные нежелательные явления

При применении иматиниба отмечались тяжелые респираторные НЯ, иногда с летальным исходом, включая острую дыхательную недостаточность, легочную гипертензию, интерстициальную болезнь легких и фиброз легких. Во многих случаях сообщалось об уже имевшейся сердечной или легочной патологии, которая могла стать причиной тяжелых респираторных явлений.

Отклонения результатов лабораторных исследований

Общий клинический анализ крови

Цитопения (в частности, нейтропения и тромбоцитопения), обусловленная ХМЛ, постоянно отмечалась во всех исследованиях с тенденцией к более высокой частоте возникновения при использовании более высоких доз препарата. Тем не менее, возникновение цитопении также отчетливо зависело от стадии заболевания. У пациентов с впервые диагностированным ХМЛ цитопения возникала реже, чем у других пациентов с

ХМЛ. Частота возникновения нейтропении 3-й или 4-й степени (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови $<1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов в крови $<50 \times 10^9/\text{л}$) была в 4-6 раз выше при бластном кризе и в фазе акселерации (59-64 % и 44-63 % для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с пациентами с впервые диагностированным ХМЛ в хронической фазе (16,7% для нейтропении и 8,9 % для тромбоцитопении). При впервые диагностированном ХМЛ в хронической фазе нейтропения 4-й степени (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов в крови $<10 \times 10^9/\text{л}$) были отмечены у 3,6 % и <1 % пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении обычно варьировала от 2 до 3 недель, и от 3 до 4 недель соответственно. Данные явления обычно могут быть скорректированы снижением дозы или временной приостановкой лечения иматинибом, однако в редких случаях может потребоваться отмена препарата. У детей с ХМЛ наиболее частыми проявлениями токсичности была цитопения 3-й или 4-й степени (включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию), обычно возникающая на протяжении первых нескольких месяцев лечения.

У пациентов с неоперабельными или метастазирующими ГИСО в 5,4 % и 0,7 % случаях сообщалось об анемии 3-й и 4-й степени; у некоторых пациентов анемия могла быть связана с желудочно-кишечным кровотечением или внутриопухолевым кровоизлиянием. Нейтропения 3-й и 4-й степени была отмечена у 7,5 % и 2,7 % пациентов, соответственно, а тромбоцитопения 3-й степени - у 0,7 % пациентов. Случаев тромбоцитопении 4-й степени отмечено не было. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови происходило главным образом на протяжении первых шести недель терапии.

Биохимический анализ крови

У пациентов с ХМЛ отмечалось выраженное повышение содержания трансаминаз (<5 %) или билирубина (<1 %); обычно данные явления корригировались снижением дозы или перерывом в применении иматиниба (средняя продолжительности данных эпизодов составляла около 1 недели). Прекращение терапии иматинибом в связи с отклонениями показателей «печеночных проб» от нормы потребовалось менее чем у 1 % пациентов с ХМЛ. У пациентов с ГИСО в 6,8 % случаев отмечалось повышение активности глутамат-пируват трансферазы сыворотки крови 3-й или 4-й степени, в 4,8 % случаев - повышение активности глутаминовой щавелево-уксусной трансферазы 3-й или 4-й степени. Повышение концентрации билирубина отмечалось менее чем в 3 % случаев.

Отмечены случаи цитолитического или холестатического гепатита и печеночной недостаточности, иногда с летальным исходом.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие нежелательные явления, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препараты, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови

Одновременное применение иматиниба с препаратами, являющимися индукторами изофермента CYP3A4 (рифампицин, дексаметазон, препараты зверобоя продырявленного, противоэпилептические препараты, карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к снижению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Согласно результатам исследований, концентрация иматиниба снижается на 54-74 %. Следует избегать одновременного применения иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4.

Препараты, которые могут повышать концентрацию иматиниба в плазме крови

При одновременном применении иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, например ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, нелфинавир, боцепревир), противогрибковыми препаратами группы азолов (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови (C_{max} увеличивается на 26 %, AUC - на 40 %). Необходимо соблюдать осторожность при необходимости совместного назначения комбинаций иматиниба с этими препаратами или другими ингибиторами изоферментов CYP3A4.

У пациентов после тиреоидэктомии, получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его концентрации при одновременном применении с иматинибом.

Препараты, концентрация которых может изменяться при назначении иматиниба

Иматиниб способен ингибировать некоторые изоферменты цитохрома P450.

При совместном назначении иматиниба и симвастатина C_{max} и AUC симвастатина увеличивается в 2 и 3,5 раза соответственно, что обусловлено ингибированием изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин).

Иматиниб способен увеличивать концентрации других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы «медленных» кальциевых каналов (амлодипин, нефидипин и т.д), большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов).

Иматиниб также ингибирует *in vitro* изоферменты CYP2C9 и CYP2C19.

При совместном применении иматиниба с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени (ПВ). При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг ПВ в начале и в конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть возможность использования низкомолекулярных гепаринов.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Ph+ ОЛЛ. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и химиотерапевтических препаратов в связи с возможным увеличением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной гепатотоксичности, проявляющейся повышением активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови и гипербилирубинемией. Следует контролировать функции печени при комбинации иматиниба и гепатотоксичных режимов химиотерапии.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом (субстратом изофермента CYP2D6), отмечается повышение C_{max} и AUC метопролола приблизительно на 21 %, однако, учитывая несущественное усиление эффектов субстратов изофермента CYP2D6 при их совместном применении с иматинибом, изменения режима дозирования подобных препаратов не требуется.

In vitro иматиниб ингибирует O-глюкуронидацию ацетаминофена/парацетамола (константа ингибирования- K_i 58,5 мкМ). Однако применение иматиниба (в дозе 400 мг в сутки в течение 8 дней) с ацетаминофеном/парацетамолом (однократный прием 1000 мг на восьмой день) у пациентов с ХМЛ не приводило к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменялась при однократном применении ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетики или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах >400 мг в сутки с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения

ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

Отмечены сообщения о развитии поражения печени при одновременном применении иматиниба и аспарагиназы.

Также зарегистрированы случаи фатальной печеночной недостаточности при приеме иматиниба одновременно с парацетамолом.

Передозировка

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались единичные случаи передозировки препарата. В целом, исход таких случаев был благоприятным.

Антидот к иматинибу не известен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и проведение симптоматической терапии.

Передозировка у взрослых

При приеме иматиниба в дозе 1200-1600 мг/сут в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, местная припухлость, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

При приеме иматиниба в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы и концентрации билирубина, боли в животе. При однократном применении иматиниба в дозе 6400 мг у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови. При однократном приеме препарата в дозе 8-10 г отмечались рвота и боли в животе.

Передозировка у детей и подростков

При однократном приеме препарата в дозе 400 мг у трехлетнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия.

При однократном приеме иматиниба в дозе 980 мг у ребенка в возрасте 3-х лет наблюдались снижение числа лейкоцитов в крови и диарея.

Особые указания

Лечение иматиниба следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

При обращении с препаратом следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата.

Опыт лечения иматинибом ХМЛ у детей младше 2-х лет и Ph+ ОЛЛ у детей младше 1 года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост у детей

неизвестны, однако, так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих иматиниб.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, которые являются субстратами изофермента CYP3A4 и имеют узкий терапевтический диапазон (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипотиреоз

На фоне применения иматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, могут отмечаться случаи развития гипотиреоза. Необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

Гепатотоксичность

У пациентов с нарушениями функции печени необходимо тщательно контролировать формулу крови и активность ферментов печени.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной гепатотоксичности, проявляющейся повышением активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови и гипербилирубинемией. Также сообщалось о случаях острой печеночной недостаточности. Следует контролировать функцию печени при комбинации иматиниба и гепатотоксичных режимов химиотерапии.

Задержка жидкости

Выраженная задержка жидкости (накопление ее в плевральной полости, отек легких, асцит, поверхностные отеки) наблюдается примерно у 2,5 % пациентов, принимающих иматиниб, с впервые диагностированным ХМЛ.

Для своевременного выявления задержки жидкости рекомендуется регулярный контроль массы тела пациентов. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела, следует провести обследование пациента и, при необходимости, временно прекратить терапию иматинибом и/или назначить требуемую поддерживающую терапию.

Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и почечной недостаточностью. Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца, почечной недостаточностью или факторами риска их развития.

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО в клинических исследованиях III фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9% случаев;

в клинических исследованиях II фазы желудочно-кишечные кровотечения наблюдались у 8 пациентов (5,4 %), а кровотечения из опухолевых очагов - у 4 пациентов (2,7 %). Локализация кровотечений из опухолевых очагов зависела от их локализации и могла быть внутрибрюшной или внутripеченочной.

В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях такой редкой причины кровотечения, как сосудистая эктазия антрального отдела (GAVE-синдром), зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии иматинибом.

В начале и во время терапии иматинибом следует внимательно оценивать наличие симптомов со стороны ЖКТ.

Заболевания сердца или нарушения функции почек

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с сердечными заболеваниями, факторами риска развития сердечной или почечной недостаточностью в анамнезе.

Гиперэозинофильный синдром (ГЭС)

У пациентов с ГЭС со скрытой инфильтрацией миокарда ГЭС-клетками в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой сердечной недостаточности, ассоциированные с дегрануляцией клеток при ГЭС. Эти нежелательные явления купируются введением системных глюкокортикостероидов, принятием мер, направленных на поддержание кровообращения, временной отменой иматиниба.

У пациентов с миелодиспластическим синдромом/миелопролиферативным заболеванием и системным мастоцитозом может быть повышено число эозинофилов. У таких пациентов следует контролировать функцию сердца (ЭКГ и определение сывороточной концентрации кардиоспецифичного тропонина). При выявлении отклонений от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением иматиниба следует обеспечить адекватную гидратацию организма пациента и контролировать уровень мочевой кислоты до начала и во время лечения.

Реактивация вируса гепатита В

Возможно возникновение реактивации вируса гепатита В у пациентов с хроническим носительством данного вируса после применения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) BCR-ABL таких, как иматиниб. В некоторых случаях применение препаратов класса ИТК BCR-

AVL приводило к острой печеночной недостаточности или к развитию фульминантной формы гепатита с необходимостью трансплантации печени или с летальным исходом.

Перед началом лечения иматинибом пациентов необходимо обследовать с целью выявления инфекции, вызванной вирусом гепатита В. Пациентам, уже получающим иматиниб, необходимо провести базовое обследование на инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, для выявления хронических носителей вируса. Следует проконсультироваться с экспертами в области лечения заболеваний печени и вирусного гепатита В перед началом лечения у пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирусный гепатит В (включая пациентов с активным заболеванием) и у пациентов с положительным результатом исследования на инфекцию, вызванную вирусом гепатита В, во время лечения. Лиц с носительством вируса гепатита В, нуждающихся в лечении иматинибом, следует тщательно наблюдать для своевременного выявления признаков и симптомов активного вирусного гепатита В во время лечения и на протяжении нескольких месяцев после прекращения терапии.

Репродуктивный возраст

Женщинам репродуктивного возраста во время терапии иматиниба и как минимум в течение трех месяцев после окончания лечения препаратом следует применять надежные способы контрацепции.

Задержка роста у детей

Сообщалось о случаях задержки роста у детей, получавших иматиниб. Отдаленное влияние продолжительного лечения иматинибом на рост у детей неизвестно. Рекомендуется тщательный мониторинг роста у детей, получающих лечение иматинибом.

Оценка эффективности терапии

Молекулярный мониторинг ответа на терапию иматинибом у пациентов с Ph+ ХМЛ должен выполняться рутинно каждые 3 месяца до достижения большего молекулярного ответа, а затем не реже, чем каждые 6 месяцев. Проведение молекулярного мониторинга рекомендуется также при изменениях в проводимой терапии. Молекулярный мониторинг позволяет оценить эффективность терапии ингибиторами тирозинкиназ у пациентов с ХМЛ, в том числе недостаточный ответ на терапию или его утрату, например, вследствие сниженной приверженности пациента к лечению (прекращение приема препарата, нерегулярный прием), развития межлекарственных взаимодействий, развития резистентности к терапии. Полимеразная цепная реакция в реальном времени - наиболее предпочтительный метод мониторинга, в связи с его высокой чувствительностью и малоинвазивным характером. Пациенты, которым подобный мониторинг проводится каждые 3- 4 месяца, имеют более высокий показатель безрецидивной выживаемости по

сравнению с пациентами, которым такие исследования выполняются реже. В случае неудовлетворительного ответа на терапию при отсутствии факторов, снижающих ее эффективность (низкая приверженность пациента к лечению, межлекарственные взаимодействия), следует рассмотреть возможность изменения тактики лечения (например, назначение альтернативного препарата - ингибитора тирозинкиназ).

Лабораторные исследования

Во время лечения иматинибом следует регулярно проводить полный общий клинический анализ крови. Лечение пациентов с ХМЛ иматинибом может сопровождаться нейтропенией или тромбоцитопенией. Цитопения чаще возникает у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации или бластного криза, чем у пациентов с хронической фазой ХМЛ. Может потребоваться отмена иматиниба или снижение дозы.

Также необходимо регулярно контролировать функцию печени (с определением активности трансаминаз, щелочной фосфатазы и концентрации билирубина). При отклонении лабораторных показателей от нормы может потребоваться отмена препарата или коррекция его дозы.

Иматиниб и его метаболиты практически не выделяются почками. Известно, что клиренс креатинина (КК) снижается с возрастом, кинетика иматиниба с возрастом не меняется. Отсутствует корреляция между экспозицией иматиниба и степенью нарушения функции почек, оцениваемой по КК, между пациентами с легким (КК = 40-59 мл/мин) и тяжелым (КК < 20 мл/мин) нарушением функции почек. Начальная доза иматиниба в случае плохой переносимости может быть снижена.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость зрения, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении вышеперечисленных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 400 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 24, 30, 36, 48, 50, 60, 96, 100, 120 или 180 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия.

Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1, 2, 3, 5, 6, 12, или 18 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

От 2 до 360 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н.

Тел.: +7(812) 240-45-15

Производитель:

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184.

Тел.: 8(3952) 550-355, факс 550-325

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74 пом. 1-Н.

Тел.: +7(812) 240-45-15

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74 лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителя:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, 74 лит. А.

Тел.: 8-800-100-1550, www.pharmasintez.com

Представитель
АО «Фармасинтез-Норд»



Малых Н.Ю.