

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Иматиниб Гриндекс, 100 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниба мезилат.

Каждая капсула содержит иматиниба мезилат – 119,50 мг (в пересчете на иматиниб – 100 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус и крышечка коричнево-оранжевого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до светло-желтого или коричневатого-желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (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 и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Адъювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы 400 и 600 мг следует принимать 1 раз в сутки; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема – по 400 мг утром и вечером.

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

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию у пациентов с Rh+ 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 хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг в сутки; в фазу акселерации и при бластном кризе – 600 мг в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки.

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

При Rh+ остром лимфобластном лейкозе рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки.

У взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным Rh+ острым лимфобластным лейкозом рекомендуемая доза составляет 600 мг в сутки.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов Fip like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг в сутки.

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

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить.

При применении препарата в качестве *адъювантной терапии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями* рекомендуемая доза составляет

400 мг в сутки. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена. При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической *выбухающей дерматофибросаркоме* рекомендуемая суточная доза составляет 800 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с легкими, средней степени или тяжелыми нарушениями функции печени иматиниб следует применять в минимальной суточной дозе – 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью применять 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 иматинибом 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

Коррекция дозы не требуется.

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 ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение иматинибом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5хВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5хВГН.

Терапию иматинибом 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 (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени тяжести)

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 и/или ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза иматиниба составляет 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$;
2. возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м²), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ

у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых — 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$;
2. возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии;
3. в случае повторного снижения количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 300 мг (у детей — 260 мг/м²).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Rh+ остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых — 600 мг, для детей — 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. удостовериться, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, следует уменьшить дозу иматиниба до 400 мг (у детей — 260 мг/м²);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, необходимо уменьшить дозу до 300 мг (у детей — 200 мг/м²);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, следует отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$; затем возобновить лечение иматинибом в дозе 300 мг (у детей — 200 мг/м²).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза иматиниба 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$;
2. возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 400 мг.

Дети

При хроническом миелоидном лейкозе (ХМЛ)

Расчет режима дозирования у детей старше 2-х лет 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 следует применять за один прием или разделить на 2 равных приема — утром и вечером.

При Rh+ остром лимфобластном лейкозе

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 применять за один прием.

Способ применения

Капсулы следует принимать внутрь во время еды, запивая полным стаканом воды (для снижения риска развития желудочно-кишечных расстройств), однократно в течение суток.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например, детям, препарат следует применять в разведенном виде; содержимое капсул разводят водой или яблочным соком. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к иматинибу или к любому другому компоненту препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст (безопасность и эффективность применения не установлены):

- до 1 года у пациентов с Ph⁺ острым лимфобластным лейкозом;
- до 2 лет у пациентов с Ph⁺ хроническим миелоидным лейкозом;
- до 18 лет по остальным показаниям.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

При нарушениях функции почек тяжелой степени тяжести (КК менее 30 мл/мин) и печени тяжелой степени тяжести, при сердечно-сосудистых заболеваниях или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности, а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Лечение иматинибом 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. После растворения содержимого капсулы следует немедленно вымыть руки.

Задержка жидкости

В связи с тем, что при применении иматиниба примерно у 2,5 % пациентов с вновь диагностированным ХМЛ отмечалась выраженная задержка жидкости, рекомендуется регулярно контролировать массу тела. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию иматинибом и/или начать применение диуретиков. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом. При применении иматиниба отмечалась смерть пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, застойной сердечной и почечной недостаточностью.

Контроль лабораторных показателей

Гематологические показатели

При применении иматиниба отмечалось развитие нейтропении или тромбоцитопении, однако эти явления имели четкую связь со стадией заболевания, частота их возникновения была выше у пациентов с ХМЛ в фазе бластного криза или фазе

акселерации по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе. Возможно возникновение необходимости во временном приостановлении терапии или уменьшении дозы препарата.

Функция печени

При применении иматиниба рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность «печеночных» ферментов.

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не имеет значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушением функции почек экспозиция иматиниба в плазме крови выше по сравнению с пациентами без таковых нарушений, что возможно связано с увеличением концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Не отмечено корреляции экспозиции иматиниба и степени нарушения функции почек у пациентов с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина 40-59 мл/мин) до тяжелой (клиренс креатинина < 20 мл/мин) степени тяжести. Тем не менее, при непереносимости у пациентов данной категории начальную дозу препарата следует снизить.

Длительное применение иматиниба может быть ассоциировано с клинически значимым снижением функции почек. Перед началом терапии препаратом следует оценить функцию почек и тщательно контролировать ее во время терапии, уделяя особое внимание пациентам, имеющим факторы риска развития нарушения функции почек. В случае выявления нарушения функции почек, следует начать соответствующее лечение.

Гипотиреоз

Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения иматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

Следует обеспечить тщательное наблюдение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторами риска развития сердечной недостаточности, а также пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. При выявлении признаков или симптомов, указывающих на данные состояния, следует провести оценку состояния пациента и начать соответствующее лечение. У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти НЯ купируются после добавления к терапии системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены иматиниба.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. 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.

Кровотечение из органов ЖКТ

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО в клинических исследованиях 3 фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9 % случаев; в исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 пациентов (5,4 %), кровотечения из опухолевых очагов – у 4 пациентов (2,7 %).

Кровотечения наблюдались как из органов брюшной полости, так и печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов. Кроме того, в пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром), редкой причине желудочно-кишечного кровотечения, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями.

Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными ГИСО (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и др.) в начале и на всем протяжении терапии иматинибом. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением иматиниба следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как иматиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу. Перед началом терапии препаратом всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в т.ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы было ассоциировано с развитием ТМА, включая отдельные сообщения на фоне проводимой терапии иматинибом. При появлении у пациента, получающего иматиниб, лабораторных или клинических признаков ТМА необходимо прекратить терапию и провести тщательную оценку ТМА, включая определение активности металлопротеиназы – ADAMTS13 и уровня анти-ADAMTS13 антител (иммуноглобулинов) в плазме крови. В случае повышения уровня анти-ADAMTS13 антител одновременно с низкой активностью ADAMTS13 в плазме крови терапию иматинибом возобновлять не следует.

Дети

Опыт лечения иматинибом детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения иматиниба по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет, опыт применения иматиниба у детей с ОЛЛ младше одного года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост у детей не известны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих иматиниб.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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. Необходима осторожность при одновременном применении иматиниба с препаратами – ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противоэпилептических препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного применения иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования 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 может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

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

При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и в конце терапии иматинибом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос о применении низкомолекулярных гепаринов.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Rh+ 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 печеночной токсичности в виде увеличения

активности «печеночных» трансаминаз и гипербилирубинемии. При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2C6 цитохрома P450 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 CYP2C6, отмечается умеренное замедление метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением C_{max} и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их одновременном применении с иматинибом, изменения режима дозирования не требуется.

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

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

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

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Данные исследований

В исследованиях эмбриофетального развития беременные крысы и кролики получали пероральные дозы иматиниба до 100 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут соответственно в течение периода органогенеза.

У крыс тератогенная доза составляла 100 мг/кг/сут (приблизительно равная максимально допустимой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела), количество плодов с энцефалоцеле и экзэнцефалией было выше, чем исторические контрольные значения, и выявленные побочные эффекты были ассоциированы с отсутствием или недоразвитием костей черепа. Более низкие значения массы плода были ассоциированы с задержкой окостенения скелета.

У кроликов в дозах, в 1,5 раза превышающих максимально допустимую дозу для человека, равную 800 мг/сут, исходя из площади поверхности тела, никакого влияния на репродуктивные параметры в отношении мест имплантации, количества живых плодов, соотношения полов или веса плода не наблюдалось. Обследование плодов не выявило каких-либо морфологических изменений, связанных с применением иматиниба.

В исследованиях пре- и постнатального развития у крыс беременные самки получали пероральные дозы иматиниба во время периода гестации (органогенез) и лактации в дозах до 45 мг/кг/сут. У пяти животных было отмечено появление красных вагинальных выделений в группе, получавшей иматиниб в дозе 45 мг/кг/сут, на 14 или 15 дни гестации, значимость которых неизвестна, поскольку у всех самок рождалось жизнеспособное потомство, и ни у одной не было отмечено увеличенной постимплантационной гибели плодов. Другие побочные эффекты, отмеченные только при введении животным иматиниба в дозе 45 мг/кг/сут (что примерно равно половине максимально допустимой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь

поверхности тела), включали увеличение числа мертворожденного потомства и потомства, умирающего в период между 0 и 4 днями после родов. У потомства поколения F1 при том же уровне дозы наблюдалось снижение средней массы тела с момента рождения до момента умерщвления по окончании исследования; несколько снижалось количество самцов, достигающих периода половозрелости. Иных значительных изменений в параметрах развития или поведения отмечено не было. На фертильности поколения F1 прием иматиниба никак не сказывался, однако в ходе исследования была выявлена репродуктивная токсичность в дозе 45 мг/кг/сут, включая увеличение числа резорбций и уменьшение количества жизнеспособных плодов.

Доза иматиниба, не вызывающая видимых побочных эффектов, как для материнских животных, так и для поколения F1 составляла 15 мг/кг/сут.

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы (методы, при которых частота возникновения беременности не превышает 1 % в год) контрацепции во время терапии иматинибом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема иматиниба.

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях у животных отмечалось, что применение иматиниба может оказывать эмбриональное воздействие. 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 иматиниб во время беременности. Результаты исследований на крысах показали, что иматиниб оказывал тератогенное воздействие в дозах, равных максимально допустимой рекомендуемой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела.

Лактация

Как иматиниб, так и его активный метаболит могут проникать в грудное молоко. 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 наличием вероятности развития серьезных нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема препарата.

Фертильность

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

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Если при применении иматиниба возникает головокружение или ухудшается зрение, следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении иматиниба в клинических исследованиях испытывали те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями НЛР ($> 10\%$), связанными с приемом иматиниба, были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, мышечные судороги, скелетно-мышечная боль, кожная сыпь, повышенная утомляемость, боль в животе. Часто отмечались периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и отеки нижних конечностей. В основном эти НЯ были легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с иматинибом, потребовалась 2-5 % пациентов.

Профиль безопасности при применении иматиниба у взрослых и детей с лейкозами был схожим.

Отличие профиля безопасности иматиниба при применении при ХМЛ и солидных опухолях заключалось в более частой и более выраженной миелосупрессии у пациентов с ХМЛ и желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечениях у пациентов с солидными опухолями, что возможно обусловлено особенностями заболевания. Миелосупрессия, явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ. Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, более специфичны относительно показаний к применению. Другими серьезными НЯ, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с препаратом, являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

В зависимости от степени выраженности НЯ возможно возникновение необходимости в коррекции дозы иматиниба, вплоть до отмены препарата в крайне редких случаях.

Резюме нежелательных реакций

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные реакции (НР), перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения в порядке уменьшения частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии: нечасто – опоясывающий герпес, герпес простой, назофарингит, пневмония¹, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко – микоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто – тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия; редко – гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия (ТМА).

Нарушения со стороны метаболизма и питания: часто – анорексия; нечасто – гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия; редко – гиперкалиемия, гипомагниемия.

Психические нарушения: часто – бессонница; нечасто – депрессия, снижение либидо, тревога; редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль²; часто – головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия; нечасто – мигрень, сомнолencia, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт; редко – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальное кровоизлияние, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения; нечасто – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру, ретинальное кровоизлияние, блефарит, макулярный отек; редко – катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, хроническая³ сердечная недостаточность, отек легких; редко – аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»⁴, кровоизлияние⁴; нечасто – артериальная гипертензия, гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, носовое кровотечение, кашель; нечасто – плевральный выпот⁵, боль в глотке или гортани, фарингит; редко – плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочное кровоизлияние.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе⁶; часто – вздутие живота, метеоризм, гастро-эзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит; редко – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление толстой кишки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печеночных» ферментов; нечасто – желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; редко – печеночная недостаточность⁹, некроз печени⁹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь; часто – кожный зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто – пустулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь; редко – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто – мышечный спазм и судороги, костно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях⁸; часто – припухание суставов; нечасто – скованность мышц и суставов; редко – мышечная слабость, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость; часто – слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь; нечасто – боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – увеличение массы тела; часто – снижение массы тела; нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; 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 злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

² Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

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 злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечение (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечалось у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

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 злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

⁸ Мышечно-скелетная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях, чаще отмечалась у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

⁹ Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени с летальным исходом.

При применении иматиниба в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НР, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным (*частота неизвестна*).

Инфекции и инвазии: частота неизвестна – реактивация вируса гепатита В.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко – синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – кровоизлияние в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердца: редко – перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – анафилактический шок. ~~тромбоз/эмболия; очень редко~~

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – острая дыхательная недостаточность¹, интерстициальная болезнь легких.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли, 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 (синдром Лайелла); частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), псевдопорфирия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: редко – аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия; частота неизвестна – замедление роста у детей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – кровотечение из кисты желтого тела/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 лекарственных реакций (НЛР)

У пациентов с ХМЛ, получавших терапию иматинибом в течение длительного времени, очень часто могут отмечаться скелетно-мышечные боли (в т.ч. миалгия, боль в конечностях, артралгия, костная боль, боль в позвоночнике) после прекращения терапии.

Угнетение кроветворения

Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности были максимальными в случае применения иматиниба в высоких дозах и, по-видимому, зависели от стадии ХМЛ. В целом, угнетение кроветворения на фоне применения иматиниба у больных ХМЛ было обратимым и в большинстве случаев не требовало отмены препарата или уменьшения его дозы. Отмена препарата потребовалась в небольшом числе случаев. Также отмечались такие явления, как панцитопения, лимфопения, угнетение кроветворения.

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное ее некрозом). В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). У пациентов с ХМЛ, у которых угнетение кроветворения отмечалось до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечают кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. Установлено, что у пациентов с лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения/кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

Отеки и задержка жидкости

Отеки являются частым побочным эффектом иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и, по-видимому, коррелирует с

концентрацией иматиниба в плазме крови. Чаще всего возникает перiorбитальный отек, с несколько меньшей частотой – отек нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. Сочетанные побочные эффекты, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть квалифицированы как задержка жидкости и в некоторых случаях достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Та же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство пациентов с отеками и задержкой жидкости являлись лицами пожилого возраста (> 65 лет).

Сыпь и тяжелые кожные НР

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная, эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла разрешаться самостоятельно, несмотря на продолжение лечения иматинибом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия.

Сыпь отмечалась примерно у трети всех пациентов, получавших иматиниб по всем показаниям. Часто сыпь сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных пятнисто-папулезных или эксфолиативных поражений на предплечье, туловище или лице, или в виде генерализованной сыпи с системными проявлениями. В большинстве случаев при возникновении кожной сыпи, выраженность ее была незначительной, лечения не требовалось. Однако, в более редких тяжелых случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона, мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность кожной сыпи уменьшается после применения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость системной терапии глюкокортикостероидными препаратами.

Гепатотоксичность

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

Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождающиеся летальным исходом.

Гипофосфатемия

При применении препарата по всем показаниям отмечено сравнительно частое уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови и развитие гипофосфатемии (вплоть до 3-ей и 4-ой степени), однако причины и клиническая значимость данных явлений не установлена. Отмечено, что иматиниб ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты у человека, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного

фактора каппа (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK-L). Продолжительное ингибирование остеокластической активности по принципу отрицательной обратной связи может привести к увеличению концентрации паратгормона. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НЯ со стороны скелета, таких как переломы костей, не выявлена. В программе всех клинических исследований иматиниба рутинное определение содержания фосфатов в сыворотке крови не проводилось.

Несмотря на то, что предполагалось, что гипофосфатемия имеет дозозависимый характер, в клиническом исследовании у пациентов с впервые выявленным ХМЛ, целью которого являлось определение зависимости конечных точек безопасности применения иматиниба от дозы, уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови 3-ей или 4-ой степени выявлено у 19,1 % и 15,5 %, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови 3-ей или 4-ой степени – у 5,1 % и 0,9 % пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг и 800 мг соответственно.

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

У небольшой части пациентов, получавших иматиниб, отмечалось изъязвление ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдались у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. В случае метастазирующих злокачественных стромальных опухолей ЖКТ некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникала у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых ее причиной могут служить метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения иматиниба в качестве средства адъювантной терапии).

Синдром лизиса опухоли

Причинно-следственная связь развития синдрома лизиса опухоли и применения иматиниба не может быть исключена, однако в некоторых случаях результаты исследований искажались применением одновременной медикаментозной терапии и другими независимыми факторами риска.

Задержка роста у детей

Отмечено влияние иматиниба на рост при применении препарата у детей, особенно в препубертатном периоде. Причинно-следственная связь этого явления с лечением иматинибом не может быть исключена, несмотря на ограниченность данных в некоторых случаях задержки роста у детей с ХМЛ на фоне лечения препаратом.

Тяжелые НР со стороны дыхательной системы

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) явления отмечались на фоне приема иматиниба, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной систем может усугублять тяжесть данных явлений.

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях отмечено развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при применении иматиниба в дозах ≥ 750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 3-ей или 4-ой степени была в 4-6 раз выше в фазе бластного криза и фазе акселерации (59 % к 64 % и 44 % к 63 % для нейтропении и

тромбоцитопении соответственно) по сравнению с таковой у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (16,7 % для нейтропении и 8,9 % для тромбоцитопении). У пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе нейтропения 4-ой степени (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4-ой степени ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) отмечены у 3,6 % и < 1 % пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляла от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой иматиниба, в редких случаях приводя к полной отмене терапии иматинибом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3-ей и 4-ой степени у детей с ХМЛ была цитотоксичность, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, которые наиболее часто развивались в первые несколько месяцев терапии иматинибом.

У пациентов с нерезектабельными или метастатическими злокачественными ГИСО анемия 3-ей и 4-ой степени отмечены у 5,4 % и 0,7 % пациентов соответственно, что могло быть связано с желудочно-кишечным или внутриопухолевым кровотечением у некоторых пациентов. Нейтропения 3-ей и 4-ой степени отмечена у 7,5 % и 2,7 % пациентов соответственно, тромбоцитопения 3 степени – у 0,7 % пациентов. Не зарегистрировано тромбоцитопении 4 степени у пациентов данной категории. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов отмечалось, как правило, в первые 6 недель терапии; в последующем данные показатели оставались стабильными.

Биохимические показатели

Отмечены случаи увеличения активности трансаминаз (< 5 %) и концентрации билирубина (< 1 %) тяжелой степени, которые успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой терапии (средняя продолжительность данных эпизодов составляла 1 неделю). Отмена лечения иматинибом в связи с патологическими изменениями лабораторных показателей функции печени потребовалась менее, чем 1 % пациентов с ХМЛ. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови 3-ей и 4-ой степени у пациентов с ГИСО отмечено в 6,8 % и 4,8 % случаев. Увеличение концентрации билирубина отмечено в менее чем 3 % случаев.

Зарегистрированы также случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему государства:

Российская Федерация

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел: +7 (499) 587 06 70 (доб. 344),

+7 (495) 698 45 38, +7 (499) 587 02 30

Эл. почта: npr@roszdravnadzor.ru

<http://roszdravnadzor.ru>

4.9 Передозировка

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

Симптомы

Возможно усиление дозозависимых побочных эффектов.

У взрослых: при приеме иматиниба в дозе 1200-1600 мг в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость лица, 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 в крови активности креатинфосфокиназы, концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли.

При приеме иматиниба в дозе 6400 мг однократно у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При приеме иматиниба в дозе 8-10 мг однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

У детей и подростков: при приеме иматиниба в дозе 400 мг однократно у 3-х летнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия. В другом случае в дозе 980 мг однократно у ребенка в возрасте 3-х лет наблюдались снижение числа лейкоцитов и диарея.

Лечение

Медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор. Код АТХ: L01XE01.

Механизм действия

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который выраженно ингибирует активность BCR-ABL тирозинкиназы, а также тирозинкиназы некоторых рецепторов: KIT, рецептора роста стволовых клеток, кодирующуюся KIT-протоонкогеном, рецепторов домена дискоитина (DDR1 и DDR2), рецептора колониестимулирующего фактора и тромбоцитарного фактора роста альфа и бета (PDGFR- α и PDGFR- β). Иматиниб также может ингибировать клеточные реакции, запускаемые активацией этих рецепторных тирозинкиназ.

Фармакодинамические эффекты

Иматиниб – ингибитор тирозинкиназы, который выраженно ингибирует BCR-ABL тирозинкиназу *in vitro*, в клеточных культурах, а также *in vivo*. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз BCR-ABL-положительных клеточных линий, а также незрелых лейкозных клеток пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph⁺ ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). *Ex vivo* в периферической крови и костном мозге иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-позитивные колонии клеток пациентов с ХМЛ. *In vivo* иматиниб демонстрирует противоопухолевую активность в монотерапии у животных с BCR-ABL-положительными опухолевыми клетками.

Иматиниб ингибирует рецепторные тирозинкиназы PDGF и фактора роста стволовых клеток, а также клеточные реакции, регулируемые этими факторами. *In vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), которые экспрессируют активирующую мутацию KIT. Определенную роль в патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома (ГЭС)/хронического эозинофильного лейкоза (ХЭЛ), а также выбухающей дерматофибросаркомы играет конститутивная активация тирозинкиназы PDGF-рецептора или тирозинкиназы гена ABL вследствие встраивания/слияния с различными родственными белками или конститутивной выработки PDGF. Кроме того, конститутивная активация KIT или PDGFR также играет роль в патогенезе системного мастоцитоза (СМ). Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, являющуюся результатом нарушения регуляции киназной активности PDGFR, KIT, и ABL. При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО отмечалось достоверное увеличение общей выживаемости пациентов (48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.).

Адьювантная терапия препаратом у пациентов с ГИСО в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89 %, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 мес. иматиниб в сравнении с 20 мес. плацебо). **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.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования при хроническом миелолейкозе

Эффективность иматиниба основана на частоте общего гематологического и цитогенетического ответа и на выживаемости без прогрессирования заболевания. За исключением исследований впервые диагностированного ХМЛ в хронической фазе, отсутствуют контролируемые клинические исследования, демонстрирующих клиническую пользу, например, как улучшение симптомов, связанных с заболеванием, или увеличение выживаемости.

Три крупных международных открытых неконтролируемых исследования фазы II были проведены с участием пациентов с положительным по Филадельфийской хромосоме (Ph⁺) ХМЛ в фазу прогрессирования заболевания, бластного криза или акселерации, с другими Ph⁺ лейкозами или с ХМЛ в хронической стадии, но с неэффективным предварительным лечением с применением интерферона-альфа (ИФН). Одно большое открытое многоцентровое международное рандомизированное исследование III фазы было проведено с участием пациентов с впервые диагностированным Ph⁺ ХМЛ. Кроме того, дети проходили лечение в двух исследованиях I фазы и одном исследовании II фазы.

Во всех клинических исследованиях 38–40% пациентов были в возрасте ≥ 60 лет, и 10–12% пациентов были в возрасте ≥ 70 лет

Хроническая фаза, впервые диагностированная

В данном исследовании III фазы с участием взрослых пациентов проводилось сравнение монотерапии иматинибом с комбинированной терапией интерфероном-альфа (ИФН) и цитарабином (Ara-C). Пациентам с отсутствием ответа (отсутствие полного гематологического ответа (ПГО)) через 6 месяцев, с увеличением лейкоцитов (*White Blood Cells* - WBC), без значительного цитогенетического ответа (БЦО) через 24 месяца), с потерей ответа на терапию (потеря ПГО или БЦО) или с тяжелой непереносимостью лечения, было допустимо переключение в группу с альтернативным

лечением. Пациенты, которых лечили иматинибом, получали по 400 мг препарата в сутки. В группе с ИФН пациенты получали лечение целевой дозой ИФН 5 ММЕ/м²/сутки подкожно в комбинации с подкожным введением Ага-С 20 мг/м²/сутки в течение 10 дней/месяц.

Всего было включено 1106 пациентов, которые путем рандомизации были разделены на две группы по 553 пациента. Характеристики на исходном уровне были сбалансированы между двумя группами. Средний возраст пациентов составлял 51 год (в диапазоне 18-70 лет), из которых 21,9 % были в возрасте ≥ 60 лет. Из общего числа пациентов 59 % составляли мужчины и 41 % - женщины; 89,9 % европеоидная и 4,7 % негроидная расы. Через 7 лет, после того, как был включен последний пациент, средняя продолжительность терапии первой линии составила 82 и 8 месяцев в группах иматиниба и ИФН соответственно. Средняя продолжительность терапии второй линии с применением иматиниба составила 64 месяца. В целом, у пациентов, получавших иматиниб в качестве терапии первой линии, доставляемая средняя суточная доза составляла 406 ± 76 мг. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании является выживаемость без прогрессирования заболевания. Прогрессирование определялось как любое из следующих явлений: прогрессирование до фазы акселерации или бластного криза, смерть, потеря ПГО или БЦО, или увеличение WBC в случае пациентов, не достигающих ПГО, несмотря на соответствующие терапевтические меры. Большой цитогенетический ответ, гематологический ответ, молекулярный ответ (оценка минимального остаточного заболевания), время до фазы акселерации или бластного криза и выживаемость являются основными вторичными конечными точками. Данные ответа приведены в таблице 2.

Таблица 2 Исследование ответа при впервые диагностированном ХМЛ (данные 84 месяцев)

(Лучшие показатели частоты ответа)		Иматиниб n = 553	ИФН+Ага-С n = 553
Гематологический ответ			
Частота ПГО n (%)		534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % ДИ]		[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Цитогенетический ответ			
Большой ответ n (%)		490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % ДИ]		[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Полный ЦО n (%)		456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Частичный ЦО n (%)		34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Молекулярный ответ**			
Большой ответ через 12 месяцев (%)	153/305 = 50,2 %		8/83 = 9,6 %
Большой ответ через 24 месяца (%)	73/104 = 70,2 %		3/12 = 25 %
Большой ответ через 84 месяца (%)	102/116 = 87,9 %		3/4 = 75 %
* $p < 0.001$, точный критерий Фишера ** проценты молекулярного ответа основаны на доступных образцах Критерии гематологического ответа (все ответы должны подтверждаться через ≥ 4 недели): WBC $< 10 \times 10^9$ /л, тромбоциты $< 450 \times 10^9$ /л, миелоциты + метамиелоциты < 5 % в плазме крови, отсутствие бластов и промиелоцитов в плазме крови, базофилы < 20 %, отсутствие экстрамедуллярных поражений.			

Критерии цитогенетического ответа: полный (0 % Ph⁺ метафаз), частичный (1-35 %), небольшой (36–65 %) или минимальный (66–95 %). Большой ответ (0–35 %) объединяет полный и частичный ответ.

Критерии большого молекулярного ответа: уменьшение в периферической крови ≥ 3 логарифмов в величине транскриптов Bcr-Abl (измеряется путем анализа количественной ПЦР с обратной транскриптазой в реальном времени) выше стандартизированного исходного уровня.

Частота полного гематологического ответа, большого цитогенетического ответа и полного цитогенетического ответа после терапии первой линии оценивалась с использованием метода Каплана-Мейера, при котором случаи без ответной реакции исключались в день последнего обследования. При применении такого метода оценочный обобщенный показатель частоты ответов при терапии первой линии с применением иматиниба улучшался с 12 месяцев терапии до 84 месяцев терапии следующим образом: ПГО с 96,4% до 98,4% и ПЦО с 69,5% до 87,2% соответственно.

За 7 лет последующего наблюдения в группе применения иматиниба зарегистрировано 93 (16,8 %) случая прогрессирования: 37 (6,7 %) случаев включали прогрессирование до фазы акселерации/бластного криза, 31 (5,6 %) случаев – потерю БЦО, 15 (2,7 %) – потерю ПГО или увеличение количества WBC, и 10 (1,8 %) — не связанные с ХМЛ случаи смерти. В то же время было отмечено 165 (29,8%) случаев в группе с применением ИФН+Ara-C, из которых 130 возникли во время терапии первой линии с применением ИФН+Ara-C.

Оценочный процент пациентов без прогрессирования заболевания до фазы акселерации или бластного криза через 84 месяца был значительно выше в группе с применением иматиниба по сравнению с группой с применением ИФН (92,5 % в сравнении с 85,1 %, $p < 0.001$). Ежегодная частота прогрессирования заболевания до фазы акселерации или бластного криза со временем снижалась на фоне терапии и составляла менее 1 % ежегодно на четвертый и пятый годы. Оценочный процент пациентов с выживанием без прогрессирования заболевания через 84 месяца составил 81,2% в группе с применением иматиниба, и 60,6% в контрольной группе ($p < 0,001$). Годовые показатели прогрессирования заболевания любого типа для группы с применением иматиниба также со временем снижались.

В общей сложности 71 (12,8 %) и 85 (15,4 %) пациентов умерли в группах с применением иматиниба и ИФН+Ara-C соответственно. Через 84 месяца оценочная общая выживаемость составила 86,4 % (83, 90) против 83,3 % (80, 87) в группах лиц, рандомизированных для применения иматиниба и ИФН+Ara-C соответственно ($p = 0.073$, логранговый критерий). Эта конечная точка, определяемая временем до наступления события, сильно зависит от высокой степени перехода с терапии ИФН+Ara-C на терапию иматинибом. Влияние терапии иматинибом на выживаемость в хронической фазе впервые диагностированного ХМЛ, было дополнительно исследовано в ретроспективном анализе, а именно вышеуказанные данные об иматинибе сравнивали с первичными данными из другого исследования III фазы с использованием ИФН+Ara-C ($n = 325$) при одинаковых режимах. В данном ретроспективном анализе было продемонстрировано превосходство иматиниба над ИФН+Ara-C по показателю общей выживаемости ($p < 0.001$); в течение 42 месяцев умерло 47 (8,5 %) пациентов в группе применения иматиниба и 63 (19,4 %) пациента в группе применения ИФН+Ara-C.

Степень цитогенетического ответа и молекулярного ответа оказывала явное воздействие на отдаленные результаты у пациентов, принимавших иматиниб. В то время как примерно 96% (93%) пациентов с ПЦО (ЧЦО) через 12 месяцев не имели прогрессирования до фазы акселерации/бластного криза через 84 месяца, только 81%

пациентов без БЦО через 12 месяцев не имели прогрессирования до поздних стадий ХМЛ через 84 месяца (в общем $p < 0,001$; $p = 0,25$ между ПЦО и ЧЦО). У пациентов с уменьшением транскриптов Bcr-Abl как минимум на 3 логарифма через 12 месяцев вероятность сохранения отсутствия прогрессирования заболевания до фазы акселерации/бластного криза составляла 99% через 84 месяца. Схожие данные были получены на основании 18-месячного анализа результатов лечения в зависимости от выраженности терапевтического ответа в определенные сроки лечения.

В данном исследовании разрешалось повышение доз с 400 мг в сутки до 600 мг в сутки, затем с 600 мг в сутки до 800 мг в сутки. После 42 месяцев наблюдения у 11 пациентов была подтверждена потеря своего цитогенетического ответа (в течение 4 недель). Из этих 11 пациентов, у 4 пациентов дозу увеличили до 800 мг в сутки, у 2 из которых вновь был получен цитогенетический ответ (у 1 частично и у 1 полный, в последнем случае также был достигнут и молекулярный ответ), при этом из 7 пациентов, у которых доза не повышалась, только у одного вновь был получен полный цитогенетический ответ. Процент некоторых побочных реакций был выше у 40 пациентов, у которых дозу увеличили до 800 мг в сутки, по сравнению с группой пациентов до увеличения дозы ($n = 551$). Самые частые побочные реакции включали кровотечение из желудочно-кишечного тракта, конъюнктивиты и повышение уровня трансаминаз или билирубина. О других побочных реакциях сообщалось с более низкой или одинаковой частотой.

Хроническая фаза, неэффективность терапии интерфероном

532 взрослых пациента получали лечение иматинибом в начальной дозе 400 мг. Пациенты были разделены на 3 основные категории: отсутствие гематологического ответа (29 %), отсутствие цитогенетического ответа (35 %) и непереносимость интерферона (ИФН) (36 %). Пациенты получали терапию ИФН в дозах $\geq 25 \times 10^6$ МЕ в неделю в среднем в течение 14 месяцев, все пациенты находились в хронической фазе поздней стадии со средним временем после постановки диагноза 32 месяца. Первичной переменной эффективности в исследовании являлась степень большого цитогенетического ответа (полный плюс частичный ответ, от 0 до 35 % Ph+ метафаз в костном мозге).

В данном исследовании у 65 % пациентов был достигнут большой цитогенетический ответ, который был полным у 53 % (подтверждено 43 %) пациентов (Таблица 3). Полный гематологический ответ был достигнут у 95 % пациентов.

Фаза акселерации

В исследование было включено 235 взрослых пациентов в фазе акселерации. Первые 77 пациентов получали лечение иматинибом в начальной дозе 400 мг, впоследствии протокол исследования был изменен с целью разрешить применение более высоких доз и остальные 158 пациентов получали лечение иматинибом в начальной дозе 600 мг.

Первичной переменной эффективности в исследовании являлась степень гематологического ответа, сообщаемая либо как полный гематологический ответ, отсутствие признаков лейкоза (т.е. очистка костного мозга и крови от бластов, но без полного восстановления периферической крови, как в случае полных ответов), либо как возврат к хронической фазе ХМЛ. Подтвержденный гематологический ответ был получен у 71,5 % пациентов (Таблица 3). Важно отметить, что 27,7 % пациентов также достигли большого цитогенетического ответа, который был полным у 20,4 % (подтверждено у 16 %) пациентов. У пациентов, получавших лечение дозой 600 мг, текущие оценки в отношении средней выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости составляли, соответственно, 22,9 и 42,5 месяцев.

Миелоидный бластный криз

В исследование было включено 260 пациентов с миелоидным бластным кризом. 95 пациентов (37 %) ранее получали химиотерапию для лечения либо в фазу

акселерации, либо бластного криза («пациенты, ранее получавшие лечение»), другие 165 пациентов (63 %) не получали лечение («пациенты, ранее не получавшие лечение»). Первые 37 пациентов получали лечение иматинибом в начальной дозе 400 мг, протокол исследования был впоследствии изменен, для увеличения дозы, и остальные 223 пациента получали лечение иматинибом в начальной дозе 600 мг.

Первичной переменной эффективности в исследовании являлась степень гематологического ответа, сообщаемая либо как полный гематологический ответ, отсутствие признаков лейкоза, либо как возврат к хронической фазе ХМЛ, с использованием таких же критериев, как в исследовании фазы акселерации. В данном исследовании 31 % пациентов достигли гематологического ответа (36 % у пациентов, ранее не получавших лечение, и 22 % у пациентов, ранее получавших лечение). Степень ответа на лечение также была выше у пациентов, получавших лечение с применением дозы 600 мг (33%), по сравнению с пациентами, получавшими лечение с применением дозы 400 мг (16%, $p=0,0220$). Текущая оценка средней выживаемости ранее не получавших лечение и ранее получавших лечение пациентов составила 7,7 и 4,7 месяца соответственно.

Лимфоидный бластный криз

Количество пациентов, включенных в исследование I фазы, было ограничено ($n=10$). Степень гематологического ответа составила 70 % при продолжительности терапии 2-3 месяца.

Таблица 3 Показатели ответа в исследованиях у взрослых с ХМЛ

	Исследование 0110 Данные за 37 месяцев Хроническая фаза, неэффективная терапия ИФН ($n=532$)	Исследование 0109 Данные за 40,5 месяцев Фаза акселерации ($n=235$)	Исследование 0102 Данные за 38 месяцев Миелоидный бластный криз ($n=260$)
% пациентов (ДИ95%)			
Гематологический ответ ¹	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2-36,8)
Полный гематологический ответ (ПГО)	95 %	42 %	8 %
Отсутствие признаков лейкоза (ОПЛ)	Не применимо	12 %	5 %
Возврат к хронической фазе (ВХФ)	Не применимо	17 %	18 %
Большой цитогенетический ответ ²	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2-20,4)
Полный	53 %	20 %	7 %
(Подтвержденный ³) [95 % ДИ]	(43 %) [38,6-47,2]	(16 %) [11,3-21,0]	(2 %) [0,6-4,4]

Частичный	12 %	7 %	8 %
¹ Критерии гематологического ответа (все ответы должны подтверждаться через ≥ 4 недели): ПГО: исследование 0110 [лейкоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 450 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты + метамиелоциты $< 5\%$ в плазме крови, отсутствие бластов и промиелоцитов в плазме крови, базофилы $< 20\%$, отсутствие экстрамедуллярных поражений] и в исследованиях 0102 и 0109 [АКН $\geq 1.5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, отсутствие бластов в плазме крови, КМ бластов $< 5\%$ и отсутствие экстрамедуллярного заболевания]. ОПЛ: такие же критерии, как и для ПГО, но АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоциты $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ (исследования 0102 и 0109). ВХФ: $< 15\%$ бластов КМ и ПК, $< 30\%$ бластов+промиелоцитов КМ и ПК, $< 20\%$ базофилы в ПК, отсутствие экстрамедуллярного заболевания, за исключением селезенки и печени (исследования 0102 и 0109). КМ=костный мозг, ПК=периферическая кровь ² Цитогенетические критерии ответа: Большой ответ объединяет как полный, так и частичный ответы: полный (0 % Ph+ метафазы), частичный (1-35 %). ³ Полный цитогенетический ответ, подтвержденный вторым цитогенетическим анализом костного мозга, выполненной по крайней мере через месяц после первоначального исследования костного мозга.			

Дети

В исследование с повышением дозы I фазы было включено всего 26 пациентов детского возраста < 18 лет с наличием либо ХМЛ в хронической фазе ($n=11$), либо ХМЛ с бластным кризом, либо Ph+ острого лейкоза ($n=15$). Это была группа пациентов, ранее получавших интенсивное лечение, поскольку 46% ранее получили ТКМ, а 73% — многокомпонентную химиотерапию. Пациенты получали лечение с применением иматиниба в дозах 260 мг/м²/сутки ($n=5$), 340 мг/м²/сутки ($n=9$), 440 мг/м²/сутки ($n=7$) и 570 мг/м²/сутки ($n=5$). Из 9 пациентов с ХМЛ в хронической фазе и с имеющимися цитогенетическими данными, у 4 (44%) и у 3 (33%) был достигнут полный и частичный цитогенетический ответ соответственно, с показателем БЦО в 77%.

Всего 51 пациент детского возраста с впервые диагностированным и нелеченым ХМЛ в хронической фазе был включен в открытое многоцентровое неконтролируемое исследование II фазы. Пациенты получали лечение с применением иматиниба в дозе 340 мг/м²/сутки, без прерывания лечения при отсутствии ограничивающей дозу токсичности. Лечение иматинибом вызывает быстрый ответ на лечение у пациентов детского возраста с впервые диагностированным ХМЛ, с показателем ПГО в 78% через 8 недель терапии. Высокий показатель ПГО сопровождается развитием полного цитогенетического ответа (ПЦО) у 65%, который сопоставим с результатами, наблюдаемыми у взрослых. Вдобавок, наблюдался частичный цитогенетический ответ (ЧЦО) у 16%, что обуславливает БЦО в 81%. У большинства пациентов, у которых достигался ПЦО, ПЦО развивался в период от 3 до 10 месяцев со средним временем до ответа в 5,6 месяцев, на основании метода Каплана-Мейера.

Европейское агентство лекарственных средств отказалось от обязательства представлять результаты исследований с иматинибом во всех подгруппах пациентов детского возраста с положительным хроническим миелолейкозом по филадельфийской хромосоме (транслокация Bcr-ABL) (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2).

Клинические исследования при Ph+ ОЛЛ
Впервые диагностированный Ph+ ОЛЛ

В контролируемом исследовании (ADE10) по сравнению иматиниба с началом химиотерапии с участием 55 пациентов с впервые диагностированным заболеванием в возрасте 55 лет и старше, иматиниб, применяемый в качестве монотерапии, вызывал значительно большую степень полного гематологического ответа, чем химиотерапия (96,3% в сравнении с 50%; $p=0,0001$). Когда применялась резервная терапия с иматинибом у пациентов, у которых не было ответа на химиотерапию, или ответ был плохой, то в результате 9 пациентов (81,8%) из 11 достигли полного гематологического ответа. Такой клинический эффект был связан с большим уменьшением bcr-abl транскриптов у получавших лечение иматинибом пациентов через 2 недели терапии, чем в группе с применением химиотерапии ($p=0,02$). Все пациенты получали иматиниб и консолидирующую химиотерапию (см. Таблицу 4) после индукции, и уровни bcr-abl транскриптов через 8 недель в двух группах были идентичными. Как предполагалось на основании плана исследования, не наблюдалось различий в продолжительности ремиссий, выживаемости без признаков заболевания или общей выживаемости, хотя у пациентов с полным молекулярным ответом и сохраняющимся минимальным остаточным заболеванием был лучший результат в отношении продолжительности ремиссии ($p=0,01$) и выживаемости без заболевания ($p=0,02$).

Результаты, наблюдаемые в популяции из 211 пациентов с впервые диагностированным Ph⁺ ОЛЛ в четырех неконтролируемых клинических исследованиях (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), согласуются с результатами, описанными выше. Иматиниб в комбинации с началом химиотерапии (см. Таблицу 4) приводил к показателю полного гематологического ответа в 93% (147 из 158 оцениваемых пациентов) и к показателю большого цитогенетического ответа в 90% (19 из 21 оцениваемых пациентов). Показатель полного молекулярного ответа составил 48% (49 из 102 оцениваемых пациентов). Выживаемость без признаков заболевания (ВБЗ) и общая выживаемость (ОВ) неизменно превышали 1 год, и превосходили данные исторического контроля (ВБЗ $p < 0,001$; ОВ $p < 0,0001$) в двух исследованиях (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 Режим химиотерапии, применявшийся в комбинации с иматинибом

Исследование ADE10	
Предварительная фаза	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; CP 200 мг/м ² в/в, дни 3, 4, 5; MTX 12 мг интратекально, день 1
Индукция ремиссии	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 6-7, 13-16; VCR 1 мг в/в, дни 7, 14; IDA 8 мг/м ² внутривенно, (0,5 ч), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 мг/м ² в/в, (1 ч) день 1; Ara-C 60 мг/м ² в/в, дни 22-25, 29-32
Консолидирующая терапия I, III, V	MTX 500 мг/м ² в/в (24 ч), дни 1, 15; 6-MP 25 мг/м ² перорально, дни 1-20
Консолидирующая терапия II, IV	Ara-C 75 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-5; VM26 60 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-5
Исследование AAU02	
Индукционная терапия (de novo Ph ⁺ ОЛЛ)	Даунорубин 30 мг/м ² в/в, дни 1-3, 15-16; VCR общая доза 2 мг в/в, дни 1, 8, 15, 22; CP 750 мг/м ² в/в, дни 1, 8; Преднизолон 60 мг/м ² перорально, дни 1-7, 15-21; IDA 9 мг/м ² перорально, дни 1-28;

	MTX 15 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22; Ага-С 40 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ага-С 1000 мг/м ² /12 ч в/в (3 ч), дни 1-4; Митоксантрон 10 мг/м ² в/в, дни 3-5; MTX 15 мг интратекально, день 1; Метилпреднизолон 40 мг интратекально, день 1
Исследование ADE04	
Предварительная фаза	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; CP 200 мг /м ² в/в, дни 3-5; MTX 15 мг интратекально, день 1
Индукционная терапия I	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; VCR 2 мг в/в, дни 6, 13, 20; Даунорубин 45 мг/м ² в/в, дни 6-7, 13-14
Индукционная терапия II	CP 1 г/м ² в/в (1 ч), дни 26, 46; Ага-С 75 мг/м ² в/в (1 ч), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-МР 60 мг /м ² перорально, дни 26-46
Консолидирующая терапия	DEX 10 мг /м ² перорально, дни 1-5; Виндезин 3 мг/м ² в/в, день 1; MTX 1,5 г/м ² в/в (24 ч), день 1; Этопозид 250 мг/м ² в/в (1 ч), дни 4-5; Ага-С 2 x 2 г/м ² в/в (3 ч, каждые 12 ч), день 5
Исследование AJP01	
Индукционная терапия	CP 1,2 г/м ² в/в (3 ч), день 1; Даунорубин 60 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-3; Винкристин 1,3 мг/м ² в/в, дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 мг/м ² /сутки перорально
Консолидирующая терапия	Альтернативный курс химиотерапии: высокодозная химиотерапия с применением MTX 1 г/м ² в/в (24 ч), день 1, и Ага-С 2 г/м ² в/в (каждые 12 ч), дни 2-3, в течение 4 циклов
Поддерживающая терапия	VCR 1,3 г/м ² в/в, день 1; Преднизолон 60 мг/м ² перорально, дни 1-5
Исследование AUS01	
Индукционно- консолидирующая терапия	Режим гипер-CVAD: CP 300 мг /м ² в/в, (3 ч, каждые 12 ч), дни 1-3; Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11; Доксорубин 50 мг/м ² в/в (24 ч), день 4; DEX 40 мг/день в дни 1-4 и 11-14, чередуется с применением MTX 1 г/м ² в/в (24 ч), день 1, Ага-С 1 г/м ² в/в (2 ч, каждые 12 ч), дни 2-3 (всего 8 курсов)
Поддерживающая терапия	VCR 2 мг каждый месяц, в/в 13 месяцев; Преднизолон 200 мг 5 дней в месяц, перорально в течение 13 месяцев.
Все схемы лечения включают применение стероидов для профилактики поражения ЦНС.	
Ага-С: цитозин-арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-МР: 6-меркаптопурин; VM26: тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубин; в/в: внутривенно	

Дети

В исследовании I2301, в открытое многоцентровое ~~не~~рандомизированное исследование с последовательными когортами III фазы всего было включено 93 пациента детского возраста, подростков и взрослых молодых людей (в возрасте от 1 года до 22 лет) с Ph+ ОЛЛ, они получали лечение с применением иматиниба (340 мг/м²/сутки) в комбинации с интенсивной химиотерапией после индукционной терапии. Иматиниб применялся с перерывами в когортах 1-5, с увеличением продолжительности и с более ранним началом применения иматиниба от когорты к когорте; когорта 1 получала терапию иматинибом самой низкой интенсивности, а когорта 5 — самой высокой (самую продолжительную по дням с постоянной суточной дозой иматиниба во время первых курсов химиотерапевтического лечения). Непрерывный ежедневный прием иматиниба на раннем этапе курса лечения в комбинации с химиотерапией в когорте пациентов 5 (n=50) улучшили 4-летнюю бессобытийную выживаемость (БСВ) по сравнению с группой исторического контроля (n=120), в которой получали стандартную химиотерапию без иматиниба (69,6% в сравнении с 31,6% соответственно). Оценочная 4-летняя ОВ в когорте пациентов 5 составила 83,6% по сравнению с 44,8% в группе исторического контроля. 20 из 50 (40%) пациентов в когорте 5 получили трансплантацию гематопозитических стволовых клеток.

Таблица 5 Режим химиотерапии, применявшийся в комбинации с иматинибом в исследовании I2301

Консолидирующий блок 1 (3 недели)	VP-16 (100 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 г/м ² /сутки, в/в): дни 1-5 MESNA (360 мг/м ² /доза каждые 3 ч, х 8 доз/сутки, в/в): дни 1-5 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 6-15 или до достижения уровня АКН > 1500 после максимального снижения Метотрексат и/т (скорректированный по возрасту): ТОЛЬКО в день 1 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 8, 15
Консолидирующий блок 2 (3 недели)	Метотрексат (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): день 1 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч х 6 доз) iii: Дни 2 и 3 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): день 1 ARA-C (3 г/м ² /доза каждые 12 ч х 4, в/в): дни 2 и 3 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 4-13 или до достижения уровня АКН > 1500 после максимального снижения
Блок повторной индукции 1 (3 недели)	VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 мг/м ² /сутки болюсно, в/в): дни 1 и 2 CPM (250 мг/м ² /доза каждые 12 ч х 4 дозы, в/в): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 МЕд. /м ² , в/м): день 4 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 5-14 или до достижения уровня АКН > 1500 после максимального снижения Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 15 DEX (6 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-7 и 15-21
Блок интенсификации 1 (9 недель)	Метотрексат (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): дни 1 и 15 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч х 6 доз) iii:

	Дни 2, 3, 16 и 17 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22 VP-16 (100 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 CPM (300 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 MESNA (150 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 G-CSF (5 пг/кг, п/к.): дни 27-36 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения ARA-C (3 г/м², каждые 12 ч, в/в): дни 43, 44 L-ASP (6000 МЕд./м², в/м): день 44
Блок повторной индукции 2 (3 недели)	VCR (1,5 мг/м²/сутки, в/в): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 мг/м²/сутки болюсно, в/в): дни 1 и 2 CPM (250 мг/м²/доза каждые 12 ч x 4 дозы, в/в): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 МЕд./м², в/м): день 4 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 5-14 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 15 DEX (6 мг/м²/сутки, п/о): дни 1-7 и 15-21
Блок интенсификации 2 (9 недель)	Метотрексат (5 г/м² в течение 24 часов, в/в): дни 1 и 15 Лейковорин (75 мг/м² на 36 час, в/в; 15 мг/м² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: дни 2, 3, 16 и 17 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22 VP-16 (100 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 CPM (300 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 MESNA (150 мг/м²/сутки, в/в): дни 22-26 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 27-36 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения ARA-C (3 г/м², каждые 12 ч, в/в): дни 43, 44 L-ASP (6000 МЕд./м², в/м): день 44
Поддерживающая терапия (8-недельные циклы) Циклы 1-4	MTX (5 г/м² в течение 24 часов, в/в): день 1 Лейковорин (75 мг/м² на 36 час, в/в; 15 мг/м² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: дни 2 и 3 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1, 29 VCR (1,5 мг/м², в/в): дни 1, 29 DEX (6 мг/м²/сутки п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м²/сутки, п/о): дни 8-28 Метотрексат (20 мг/м²/неделя, п/о): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 мг/м², в/в): дни 29-33 CPM (300 мг/м², в/в): дни 29-33 MESNA в/в, дни 29-33 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 34-43
Поддерживающая терапия (8-недельные циклы) Цикл 5	Краниальное облучение (только блок 5) 12 Гр в 8 фракциях для всех пациентов, имеющих при постановке диагноза поражения центральной нервной системы ЦНС1 и ЦНС2 18 Гр в 10 фракциях для всех пациентов, имеющих ЦНС3 при постановке диагноза VCR (1,5 мг/м²/сутки, в/в): дни 1, 29

	DEX (6 мг/м ² /день, п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м ² /сутки, п/о): дни 11-56 (Приостановка применения 6-MP в течение 6-10 дней краниального облучения, начинающегося в день 1 цикла 5. Начало применения 6-MP в 1-й день после завершения краниального облучения.) Метотрексат (20 мг/м ² /неделя, п/о): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддерживающая терапия (8-недельные циклы) Циклы 6-12	VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 29 DEX (6 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-56 Метотрексат (20 мг/м ² /неделя, п/о): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, VP-16 = этопозид, MTX = метотрексат, в/в = внутривенно, п/к = подкожно, и/т = интратекально, п/о = перорально, в/м = внутримышечно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = ласпарагиназа, PEG-ASP = ПЭГ-аспарагиназа, MESNA = 2-меркаптоэтан-сульфонат натрия, iii = или до достижения уровня MTX <0,1 мкМ, каждые 6 ч = каждые 6 часов, Гр = Грей

Исследование AIT07 было многоцентровое, открытое, рандомизированное II/III фазы и включало 128 пациентов (в возрасте от 1 до 18 лет), которые принимали иматиниб в комбинации с химиотерапией. Данные безопасности этого клинического исследования соответствует профилю безопасности иматиниба у пациентов с Ph+ ОЛЛ.

Рецидивирующий/резистентный Ph+ ОЛЛ:

При монотерапии иматинибом у пациентов с рецидивирующим/резистентным Ph+ОЛЛ у 53 из 411 пациентов частота гематологического ответа составила 30 % (полный ответ- 9 %), а частота большого цитогенетического ответа составила 23 % (следует отметить, что из 411 пациентов, 353 пациента проходили лечение по программе расширенного доступа без сбора данных первичного иммунного ответа). Среднее время до прогрессирования заболевания в общей популяции 411 пациентов с рецидивирующим/резистентным Ph+ОЛЛ варьировалось от 2.6 до 3.1 месяцев, и средний показатель общей выживаемости у 401 оцениваемых пациентов находился в диапазоне от 4.9 до 9 месяцев. Данные были аналогичны при повторном анализе и включали пациентов только в возрасте от 55 лет или старше.

Клинические исследования миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ)

Опыт применения иматиниба у пациентов с МДС/МПЗ по таким показаниям очень ограничен и основан на частоте гематологических и цитогенетических ответов. Клинические исследования, подтверждающие клиническую пользу в увеличении продолжительности жизни, отсутствуют. Было проведено одно открытое, многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225), в котором иматиниб был проверен в группах различных пациентов с угрожающими жизни заболеваниями, связанными с протеин-тирозинкиназами Abl, Kit или PDGFR. Данное исследование включало 7 пациентов с МДС/МПЗ, которые принимали иматиниб по 400 мг в сутки. У трех пациентов был полный гематологический ответ (ПГО), и у одного пациента был частичный гематологический ответ (ЧГО). На момент исходного анализа у трех из четырех пациентов с выявленными генными перестройками PDGFR развился гематологический ответ (2 ПГО и 1 ЧГО). Возраст этих пациентов варьировался от 20 до 72 лет.

Регистр наблюдения (исследование L2401) велся для сбора данных по безопасности и эффективности при длительном применении у пациентов, страдающих

миелопролиферативными неоплазиями с перестройкой PDGFR- β , которые получали лечение иматинибом. 23 пациента, включенные в этот регистр, получали иматиниб в средней суточной дозе 264 мг (диапазон: от 100 до 400 мг) при средней продолжительности 7,2 года (диапазон от 0,1 до 12,7 лет). По причине наблюдательного характера данного регистра имелись данные гематологической, цитогенетической и молекулярной оценки, соответственно, для 22, 9 и 17 из 23 включенных в регистр пациентов. Исходя из осторожного предположения, что пациенты с отсутствующими данными являлись пациентами с отсутствием ответа на лечение, ПГО наблюдался у 20/23 (87%) пациентов, ПЦО — у 9/23 (39,1%) пациентов, а МО — у 11/23 (47,8%) пациентов соответственно. Если частоту ответа рассчитать у пациентов с как минимум одной достоверной оценкой, частота ответа для ПГО, ПЦО и МО составляла, соответственно, 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Кроме того, еще о 24 пациентах с МДС/МПЗ сообщалось в 13 публикациях. 21 пациент получал лечение с применением иматиниба в дозе 400 мг в сутки, тогда как остальные 3 пациента получали более низкие дозы. У одиннадцати пациентов были выявлены генные перестройки PDGFR, из них у 9 был получен ПГО и у 1 — ЧГО. Возраст этих пациентов варьировался от 2 до 79 лет. В недавней публикации обновленная информация о 6 из этих 11 пациентов показала, что у всех этих пациентов сохранялась цитогенетическая ремиссия (диапазон 32-38 месяцев). В той же публикации сообщались данные длительного наблюдения 12 пациентов с МДС/МПЗ с наличием генных перестроек PDGFR (5 пациентов из исследования B2225). Эти пациенты получали иматиниб, в среднем, в течение 47 месяцев (диапазон от 24 дней до 60 месяцев). У 6 из этих пациентов в настоящее время период последующего наблюдения превышает 4 года. У одиннадцати пациентов был достигнут быстрый ПГО; у десяти наблюдалось полное разрешение цитогенетических нарушений и уменьшение или исчезновение транскриптов слияния, что измерялось посредством ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR). Гематологические и цитогенетические ответы поддерживались в среднем 49 месяцев (диапазон 19-60) и 47 месяцев (диапазон 16-59) соответственно. Общая выживаемость составляет 65 месяцев с момента постановки диагноза (диапазон 25-234). Применение иматиниба у пациентов без генетической транслокации, в основном, не приводило к улучшению.

Дети

Не имеется контролируемых исследований с участием пациентов детского возраста с МДС/МПЗ. В 4 публикациях сообщалось о пяти (5) пациентах с МДС/МПЗ, связанных с генными перестройками PDGFR. Возраст этих пациентов варьировался от 3 месяцев до 4 лет, и иматиниб применялся в дозе 50 мг в сутки или в дозах в диапазоне от 92,5 до 340 мг/м² в сутки. У всех пациентов был достигнут полный гематологический ответ, цитогенетический ответ и/или клинический ответ.

Клинические исследования при ГЭС

Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось для исследования действия иматиниба у различных популяций пациентов, страдающих угрожающими жизни заболеваниями, связанными с протеин-тирозинкиназами PDGFR, Abl или Kit. В данном исследовании 14 пациентов с ГЭС получали лечение с применением иматиниба в дозах от 100 мг до 1000 мг в сутки. Еще 162 пациента с ГЭС, о которых сообщалось в 35 опубликованных клинических случаях и исследовании серии случаев, получали иматиниб в дозах от 75 мг до 800 мг в сутки. Цитогенетические нарушения наблюдались у 117 из общего числа в 176 пациентов. У 61 из этих 117 пациентов была выявлена гибридная киназа FIP1L1-PDGFRa. В 3 других опубликованных сообщениях были данные, что еще у четырех пациентов с ГЭС были выявлены FIP1L1-PDGFRa-положительные реакции. У всех 65 пациентов с

положительной гибридной киназой FIP1L1-PDGFRa был достигнут ПГО, сохранявшийся в течение месяцев (диапазон от 1+ до 44+ месяцев был оценен на момент отчета). Как сообщалось в последней публикации, у 21 из этих 65 пациентов была достигнута полная молекулярная ремиссия при среднем периоде последующего наблюдения в 28 месяцев (диапазон 13-67 месяцев). Возраст этих пациентов варьировался от 25 до 72 лет. Вдобавок в описаниях случаев исследователи сообщали об улучшении симптоматики и других нарушенных функций органов. Сообщалось об улучшениях со стороны сердца, нервной системы, кожи/подкожных тканей, дыхательной системы/органов грудной клетки/средостения, костно-мышечной системы/соединительных тканей/сосудов и желудочно-кишечного тракта.

Дети

Контролируемые исследования с участием пациентов детского возраста с ГЭС отсутствуют. В 3 публикациях сообщалось о трех (3) пациентах с ГЭС, связанных с генными перестройками PDGFR. Возраст этих пациентов варьировался от 2 до 16 лет, и иматиниб применялся в дозе 300 мг/м² в сутки, или в дозах в диапазоне от 200 до 400 мг в сутки. У всех пациентов был достигнут полный гематологический ответ, полный цитогенетический ответ и/или полный молекулярный ответ.

Клинические исследования при неоперабельных и/или метастатических злокачественных СОЖКТ

Одно открытое рандомизированное неконтролируемое международное исследование II фазы проводилось с участием пациентов с наличием неоперабельных или метастатических злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ). В данное исследование были включены 147 пациентов, рандомизированных в группы для получения лечения с применением дозы в 400 мг либо 600 мг перорально один раз в сутки в течение периода до 36 месяцев. Возраст этих пациентов варьировался в пределах от 18 до 83 лет, и имелся морфологический диагноз Kit-положительной злокачественной СОЖКТ, которая являлась неоперабельной и/или метастатической. В установленном порядке выполнялось иммуногистохимическое исследование с применением антитела Kit (A-4502, поликлональная антисыворотка из крови кролика, 1:100; Корпорация DAKO, Карпинтерия, штат Калифорния) в соответствии с анализом с использованием иммунопероксидазной техники с авидин-биотиновым усилением после демаскировки антигена.

Первичное подтверждение эффективности основывалось на частоте объективных ответов. Опухоли должны были быть измеримыми по крайней мере в одном очаге поражения, и описание характера ответа основывалось на критериях Юго-западной онкологической группы (ЮЗОГ). Результаты представлены в Таблице 6.

Таблица 6 Лучшая ответная реакция опухоли в исследовании STIB2222 (СОЖКТ)

	Все дозы (n=147)
	400 мг (n=73)
	600 мг (n=74)
Лучший ответ	n (%)
Полный ответ	1 (0,7)
Частичный ответ	98 (66,7)
Стабилизация заболевания	23 (15,6)
Прогрессирование заболевания	18 (12,2)
Оценка отсутствует	5 (3,4)
Неизвестно	2 (1,4)

Между двумя группами с применением разных доз не отмечалось различий по частоте ответов на лечение. У значительного числа пациентов, у которых наблюдалась стабилизация заболевания на момент промежуточного анализа, достигался частичный ответ при более продолжительном лечении (средний период последующего наблюдения — 31 месяц). Среднее время до ответа составляло 13 недель (95% ДИ 12–23). Среднее время до неэффективности лечения у лиц, отвечавших на лечение, составляло 122 недели (95% ДИ 106–147), в то время как в общей исследуемой популяции оно составляло 84 недели (95% ДИ 71–109). Средняя общая выживаемость не была получена. Оценка выживаемости по методу Каплана-Мейера через 36 месяцев периода последующего наблюдения составляет 68%.

В двух клинических исследованиях (исследование B2222 и межгрупповое исследование S0033) суточная доза иматиниба повышалась до 800 мг у пациентов с прогрессированием заболевания при более низких суточных дозах 400 мг или 600 мг. Суточная доза была повышена до 800 мг в общем у 103 пациентов; у 6 пациентов был достигнут частичный ответ на лечение, а у 21 — стабилизация их заболевания после повышения дозы, что составило 26% общей клинической пользы. Исходя из имеющихся данных безопасности, не похоже, что повышение дозы до 800 мг в сутки у пациентов с прогрессированием заболевания при более низких дозах 400 мг или 600 мг в сутки оказывает влияние на профиль безопасности иматиниба.

Клинические исследования при адъювантной терапии СОЖКТ

В адъювантных условиях иматиниб исследовался в многоцентровом двойном слепом продолжительном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (Z9001) с участием 773 пациентов. Возраст этих пациентов варьировался от 18 до 91 года. Были включены пациенты, у которых имелся гистологический диагноз первичной СОЖКТ, экспрессирующей белок Kit в соответствии с иммунохимическим анализом, и размером опухоли ≥ 3 см по максимальному измерению, с общим тотальным удалением первичной СОЖКТ в период 14–70 дней до регистрации. После удаления первичной СОЖКТ пациентов рандомизировали в одну из двух следующих групп: После удаления первичной СОЖКТ пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: применение иматиниба в дозе 400 мг/сутки или соответствующего плацебо в течение одного года.

Первичной конечной точкой в исследовании являлась безрецидивная выживаемость (БРВ), определяемая как время со дня рандомизации до дня рецидива или смерти по любой причине.

Иматиниб значительно увеличивал БРВ, у 75% пациентов в группе с применением иматиниба через 38 месяцев не наблюдалось рецидивов по сравнению с 20 месяцами в группе с применением плацебо (95% ДИ, [30 – не подлежащих оценке]; [14 – не подлежащих оценке] соответственно); (отношение рисков = 0,398 [0,259–0,610], $p < 0,0001$). В первый год общая БРВ была значительно лучше в группе с иматинибом (97,7%) в сравнении с плацебо (82,3%), ($p < 0,0001$). Таким образом, риск рецидива был снижен приблизительно на 89% по сравнению с плацебо (отношение рисков = 0,113 [0,049–0,264]).

Риск рецидива у пациентов после хирургического удаления первичной СОЖКТ оценивался ретроспективно на основании следующих прогностических факторов: размер опухоли, митотический индекс, локализация опухоли. Данные митотического индекса имелись по 556 из 713 пациентов популяции, начавшей лечение (ITT). Результаты анализа подгруппы в соответствии с классификациями риска по критериям Национального института здравоохранения (НИЗ) Соединенных Штатов и Института патологии ВС (ИПВС) США показаны в Таблице 7. В группах с низким и очень низким

риском пользы не наблюдалось. Пользы по общей выживаемости не наблюдалось.

Таблица 7 Краткий обзор анализов БРВ в исследовании Z9001 в соответствии с классификацией риска по критериям НИЗ и ИПВС США

Критерии риска	Уровень риска	% пациентов	Количество случаев / Количество пациентов	Общее соотношение рисков (95% ДИ)*	Показатели БРВ (%)	
			Иматиниб в сравнении с плацебо		12 месяцев	24 месяцев
					Иматиниб в сравнении с плацебо	Иматиниб в сравнении с плацебо
НИЗ	Низкий	29,5	0/86 в сравнении с 2/90	НО	100 в сравнении с 98,7	100 в сравнении с 95,5
	Средний	25,7	4/75 в сравнении с 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 в сравнении с 94,8	97,8 в сравнении с 89,5
	Высокий	44,8	21/140 в сравнении с 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 в сравнении с 64,0	80,7 в сравнении с 46,6
ИПВС	Очень низкий	20,7	0/52 в сравнении с 2/63	НО	100 в сравнении с 98,1	100 в сравнении с 93,0
	Низкий	25,0	2/70 в сравнении с 0/69	НО	100 в сравнении с 100	97,8 в сравнении с 100
	Умеренный	24,6	2/70 в сравнении с 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 в сравнении с 90,8	97,9 в сравнении с 73,3
	Высокий	29,7	16/84 в сравнении с 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 в сравнении с 56,1	79,9 в сравнении с 41,5

* Весь период последующего наблюдения; НО – Не оцениваемо

Во втором многоцентровом, открытом исследовании III фазы (SSG XVIII/AIO) сравнивали 12-месячное лечение иматинибом по 400 мг/в сутки с 36-месячным лечением у пациентов после хирургической резекции СОЖКТ и наличием одного из следующих факторов: диаметр опухоли > 5 см и митотический индекс > 5/50 в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ); или диаметр опухоли > 10 см и любой митотический индекс, опухоль любого размера с митотическим индексом > 10/50 ПЗБУ, или опухоли с проникновением в брюшную полость. В общей сложности 397 пациентов (199 пациентов в группе лечения в течение 12 месяцев и 198 пациентов в группе лечения в течение 36 месяцев) были включены в исследование и рандомизированы со средним возрастом 61 год (диапазон 22-84 года). Средняя продолжительность наблюдения составила 54 месяца (от даты рандомизации до времени анализа данных), а в целом – 83 месяца от рандомизации первого пациента до момента анализа.

Первичной конечной точкой в исследовании являлась безрецидивная выживаемость (БРВ), определяемая как время со дня рандомизации до дня рецидива или смерти по любой причине.

Лечение иматинибом в течение тридцати шести (36) месяцев значительно продлевало БРВ по сравнению с лечением иматинибом в течение 12 месяцев (с показателем общего отношения рисков (ОР) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Таблица 8, Рисунок 1).

Вдобавок лечение иматинибом в течение тридцати шести (36) месяцев значительно продлевало общую выживаемость (ОВ) по сравнению с лечением иматинибом в течение 12 месяцев (ОР = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Таблица 8, Рисунок 2).

Более продолжительное лечение (> 36 месяцев) может отсрочить возникновение дальнейших рецидивов; тем не менее, влияние полученного вывода на общую выживаемость остается неизвестным.

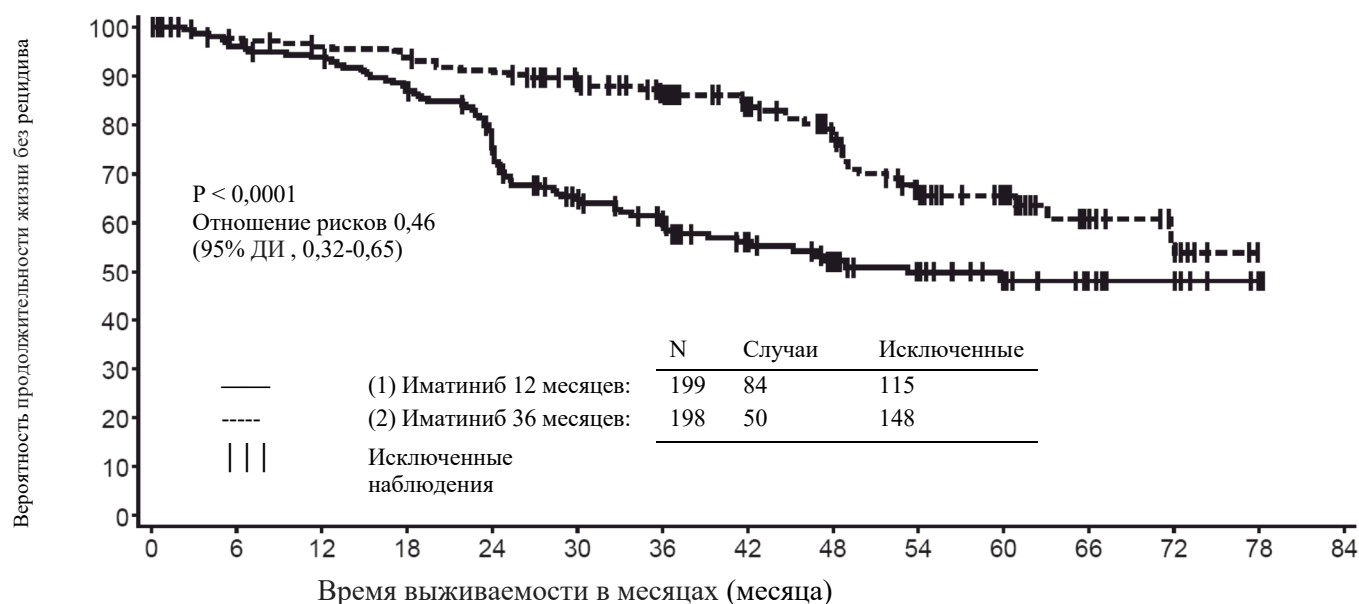
Общее количество случаев смерти составило 25 для группы с 12-месячным периодом лечения и 12 для группы с 36-месячным периодом лечения.

В анализе всех начавших лечение пациентов (ITT), т.е. включающем всю исследуемую популяцию, лечение с применением иматиниба в течение 36 месяцев превосходило лечение в течение 12 месяцев. В плановом анализе подгрупп в соответствии с типом мутации, ОР для БРВ в отношении 36-месячного лечения пациентов с мутациями экзона 11 составило 0,35 [95% ДИ: 0,22; 0,56]. Невозможно сделать выводы по другим подгруппам с менее распространенными мутациями по причине небольшого числа наблюдаемых явлений.

Таблица 8 12-месячное лечение и 36-месячное лечение иматинибом (исследование SSGXVIII/AIO)

	Группа 12-месячного лечения	Группа 36-месячного лечения
БРВ	%(ДИ)	%(ДИ)
12 месяцев	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 месяца	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 месяцев	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 месяцев	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 месяцев	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Выживаемость		
36 месяцев	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 месяцев	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 месяцев	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

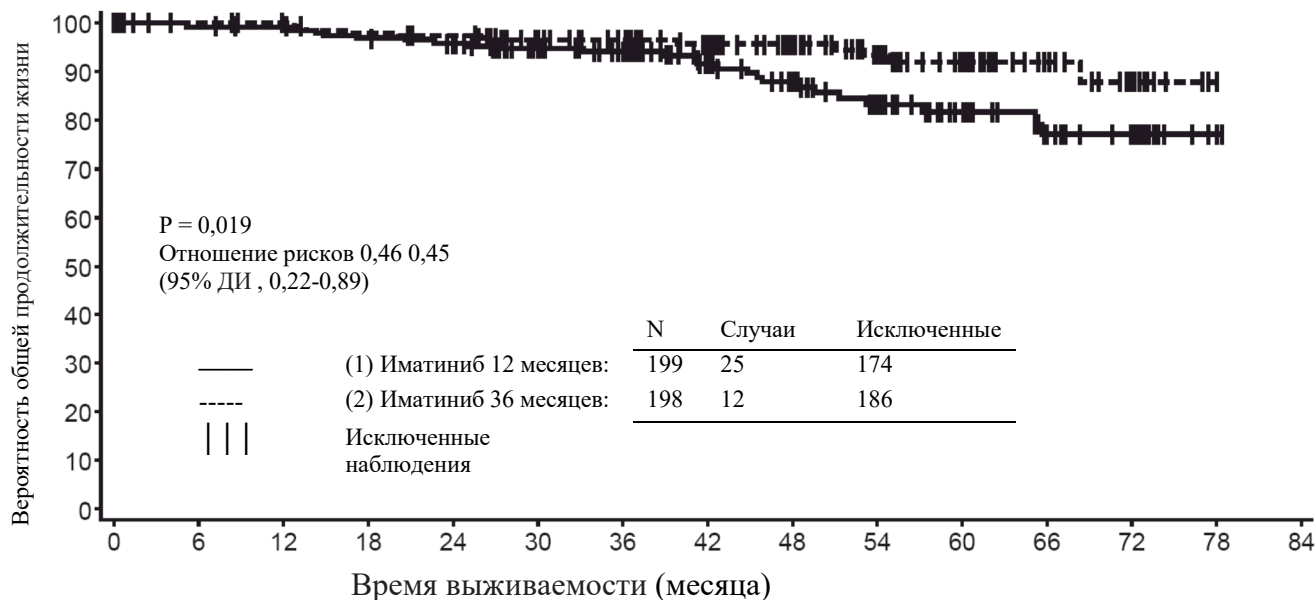
Рисунок 1 Оценка первичной конечной точки безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера (популяция ITT)



С повышенным риском: случаи

(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	

Рисунок 2 Оценка общей выживаемости по методу Каплана-Мейера (популяция ITT)



С повышенным риском: случаи

(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	

Дети

Контролируемые исследования с участием пациентов детского возраста с c-Kit положительной СОЖКТ отсутствуют. В 7 публикациях сообщалось о 17 (семнадцати) пациентах с СОЖКТ (с наличием или без мутаций Kit и PDGFR). Возраст этих

пациентов варьировался от 8 до 18 лет, и иматиниб применялся в адъювантных и метастатических условиях в дозах в диапазоне от 300 до 800 мг в сутки. У большинства пациентов детского возраста, получавших лечение при СОЖКТ, отсутствовали данные, подтверждающие мутации c-kit или PDGFR, что могло привести к смешанным клиническим результатам.

Клинические исследования взрывающей дерматофибросаркомы (ВДФС)

Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось с участием 12 пациентов с ВДФС, получавших лечение иматинибом в дозе 800 мг в сутки. Возраст пациентов с ВДФС варьировался от 23 до 75 лет; ВДФС была метастатической, с локальным рецидивом после резекции на начальном этапе, и на момент включения в исследование рассматривалась как не подлежащая дальнейшей резекции. Первичное подтверждение эффективности основывалось на частоте объективных ответов. Из 12 пациентов, включенных в исследование, 9 ответили на лечение, один полностью и 8 частично. Три пациента с частичным ответом в последующем выздоровели с применением хирургического вмешательства. Средняя продолжительность терапии в исследовании B2225 составляла 6,2 месяцев, при максимальной продолжительности 24,3 месяца. Еще о 6 пациентах с ВДФС, получавших лечение иматинибом, сообщалось в 5 опубликованных клинических случаях, их возраст варьировался от 18 месяцев до 49 лет. Взрослые пациенты, о которых сообщалось в опубликованной литературе, получали лечение иматинибом в дозе 400 мг (4 случая) или 800 мг (1 случай) в сутки. 5 (пять) пациентов ответили на лечение, 3 полностью и 2 частично. Средняя продолжительность терапии в опубликованной литературе варьировалась от 4 недель до более чем 20 месяцев. Транслокация t(17;22) [(q22;q13)] или ее генный продукт присутствовали почти у всех лиц, ответивших на лечение иматинибом.

Дети

Контролируемые исследования с участием пациентов детского возраста с ВДФС отсутствуют. В 3 публикациях сообщалось о 5 (пяти) пациентах с ВДФС и генными перестройками PDGFR. Возраст этих пациентов варьировался от новорожденного до 14 лет, и иматиниб применялся в дозе 50 мг в сутки или в дозах в диапазоне от 400 до 520 мг/м² в сутки. У всех пациентов был достигнут частичный и/или полный ответ.

5.2 Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировали в первый день, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме на 7 или 28 день.

Абсорбция

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

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови (C_{max}) на 11 %, AUC – на 7,4 %) и уменьшение скорости всасывания (увеличение времени достижения C_{max} на 1,5 часа).

Распределение

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

Биотрансформация

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

Элиминация

После приема одной дозы иматиниб выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % – через кишечник и 13 % – почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20 % – через кишечник и 5 % – почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 часов.

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

У пациентов старше 65 лет объем распределения увеличивается незначительно (на 12 %). Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8,5 л/час, а для пациентов с массой тела 100 кг – 11,8 л/час, однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами несут незначительные изменения и не требуют концентрации дозы.

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание иматиниба при приеме внутрь. AUC у пациентов данной группы в диапазоне доз 260 и 340 мг/м² сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении значений AUC₍₀₋₂₄₎ на первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 340 мг/м² 1 раз в сутки у детей и подростков отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph+ ОЛЛ и др.), 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. Анализ подтвердил, что экспозиция иматиниба у детей при применении в диапазоне доз 260 (не выше 400 мг) и 340 мг/м² (не выше 600 мг) 1 раз в день сходна с таковой у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг один раз в день. У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

При применении иматиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (особых белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Поскольку иматиниб выводится почками в незначительной степени, клиренс свободного иматиниба был одинаковым у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции почек. Корреляция между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушения функции почек не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Просолв:

- целлюлоза микрокристаллическая;
- кремния диоксид коллоидный безводный.

Кросповидон;

Тальк;

Магния стеарат.

Капсула (корпус и крышечка)

Титана диоксид (Е 171);

Краситель железа оксид красный (Е 172);

Краситель железа оксид желтый (Е 172);

Желатин.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной с поливинилиденхлоридным покрытием и фольги алюминиевой.

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачке может быть нанесен стикер для контроля первого вскрытия.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «Гриндекс». Ул. Крустпилс, 53, Рига, LV-1057, Латвия

Телефон: +371 67083205

Факс: +371 67083505

Электронная почта: grindeks@grindeks.lv

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Гриндекс Рус»

117556, Москва, Варшавское шоссе, д. 74, корп. 3, этаж 5

Телефон: +7 (495) 771 65 05

Факс: +7 (499) 610 39 63
Электронная почта: office@grindeks.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иматиниб Гриндекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.eurasiancommission.org>.