

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Неопакс, 100 мг, капсулы

Неопакс, 400 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниб.

Неопакс, 100 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 100 мг иматиниба (в виде иматиниба мезилата).

Неопакс, 400 мг, капсулы.

Каждая капсула содержит 400 мг иматиниба (в виде иматиниба мезилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Неопакс, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 светло-оранжевого цвета (корпус и крышечка).

Содержимое капсул – гранулы белого или от белого до желтого цвета.

Неопакс, 400 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 00 желтого цвета с коричневатым оттенком (корпус и крышечка). Содержимое капсул – гранулы белого или от белого до желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) у детей и взрослых.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых.
- Впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии.

- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов у взрослых пациентов.
- Системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit мутации или с неизвестным c-Kit мутационным статусом.
- Гиперэозинофильный синдром (ГЭС) и (или) хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) у взрослых пациентов с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой.
- Неоперабельные и (или) метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия у взрослых пациентов с ГИСО, позитивными по c-Kit (CD 117).
- Неоперабельная, рецидивирующая и (или) метастатическая взрывающаяся дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые

ХМЛ

Рекомендуемая доза препарата Неопакс 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 мг до 600 мг или до 800 мг в сутки у пациентов в хронической фазе заболевания;
- 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.

Rh+ ОЛЛ

Рекомендуемая доза препарата Неопакс составляет 600 мг в сутки.

Рецидивирующий или рефрактерный Rh+ ОЛЛ

У взрослых пациентов рекомендованная доза составляет 600 мг в сутки.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания

Рекомендуемая доза препарата Неопакс составляет 400 мг в сутки.

Системный мастоцитоз при отсутствии D816V c-Kit мутации

Рекомендуемая доза препарата Неопакс у взрослых пациентов 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 FIP1 like 1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг в сутки.

ГЭС и (или) ХЭЛ

У взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленной 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.

Неоперабельные и (или) метастатические злокачественные ГИСО

Рекомендуемая доза препарата Неопакс составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы препарата Неопакс с 400 мг до 600 мг или до 800 мг. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Неопакс следует прекратить.

Адъювантная терапия у пациентов с ГИСО

Рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

Неоперабельная, рецидивирующая и (или) метастатическая выбухающая дерматофибросаркома

Рекомендуемая доза препарата Неопакс составляет 800 мг в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения состояния. Затем лечение

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

При увеличении концентрации билирубина или активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) соответственно лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее $1,5 \times \text{ВГН}$ и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее $2,5 \times \text{ВГН}$.

Терапию препаратом Неопакс 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.

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 реакций (НР).

Системный мастоцитоз, ГЭС и (или) ХЭЛ, обусловленные аномальной FIP1L1-PDGFR α -тирозинкиназой (начальная доза препарата Неопакс 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 препарат Неопакс 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 препаратом Неопакс в дозе, применяемой до прерывания терапии.

Хроническая фаза ХМЛ (начальная доза – 400 мг), злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, системный мастоцитоз и ГЭС/ХЭЛ (начальная доза – 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 препарат Неопакс 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 препаратом Неопакс 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 препаратом Неопакс в уменьшенной дозе 300 мг.

Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ, Rh+ ОЛЛ (начальная доза – 600 мг)

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, уменьшить дозу препарата Неопакс до 400 мг;
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг;
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Неопакс 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 препаратом Неопакс в дозе 300 мг.

Неоперабельная, рецидивирующая и (или) метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза препарата Неопакс – 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 препарат Неопакс 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 препаратом Неопакс в дозе 600 мг.

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 препаратом Неопакс в уменьшенной дозе 400 мг.

Продолжительность терапии

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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней тяжести препарат Неопакс следует применять в минимальной суточной дозе 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Неопакс следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность. При непереносимости препарата Неопакс начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности – увеличена.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Дети

ХМЛ

Расчет режима дозирования у детей старше 2-х лет основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м² площади поверхности тела. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема – утром и вечером.

Rh+ ОЛЛ

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

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

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

При увеличении концентрации билирубина или активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) соответственно

лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее $1,5 \times \text{ВГН}$ и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее $2,5 \times \text{ВГН}$.

Терапию препаратом Неопакс возобновляют с уменьшенной суточной дозы – с 340 мг/м^2 площади поверхности тела до 260 мг/м^2 площади поверхности тела 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 НР.

Хроническая фаза ХМЛ у детей (начальная доза препарата Неопакс составляет 340 мг/м^2 площади поверхности тела)

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 препарат Неопакс до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 75 \times 10^9/\text{л}$;
2. возобновить лечение препаратом Неопакс 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 препаратом Неопакс в уменьшенной дозе – 260 мг/м^2 площади поверхности тела.

Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей (начальная доза – 340 мг/м^2 площади поверхности тела)

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, уменьшить дозу препарата Неопакс до 260 мг/м^2 площади поверхности тела;
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 200 мг/м^2 площади поверхности тела;
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Неопакс до тех пор, пока абсолютное

количество нейтрофилов не увеличится до $> 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $> 20 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение препаратом Неопакс в дозе $200 \text{ мг}/\text{м}^2$ площади поверхности тела.

Способ применения

Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств.

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

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде; содержимое капсул разводят водой или яблочным соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к иматинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6.).
- Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):
 - до 1-го года у пациентов с Ph+ ОЛЛ;
 - до 2-х лет у пациентов с Ph+ ХМЛ;
 - до 18 лет по остальным показаниям.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени;
- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, мощными индукторами изофермента CYP3A4, препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел 4.5.).

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

При обращении с препаратом Неопакс 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 препаратом Неопакс и (или) начать применение диуретиков. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пациентов пожилого возраста 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 препарата Неопакс рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (определение активности трансаминаз, концентрации билирубина, активности щелочной фосфатазы в плазме крови).

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

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина (КК) 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 (КК 40-59 мл/мин) до тяжелой (КК < 20 мл/мин) степени тяжести. Тем не менее, при непереносимости у пациентов данной категории начальную дозу препарата следует снизить.

Длительное применение препарата Неопакс 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 в плазме крови у данной категории пациентов.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторами риска развития сердечной недостаточности, а также за пациентами 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 ГЭС и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти НР купируются после добавления к терапии системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Неопакс.

У пациентов с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями 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 желудочно-кишечного тракта (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, 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 Неопакс.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата Неопакс следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

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 Неопакс всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом Неопакс 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 у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как пациентов до начала терапии Неопакс, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом Неопакс 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.

Фототоксичность

Следует избегать или минимизировать воздействие прямого солнечного света из-за риска развития фототоксических реакций, связанных с применением иматиниба. Пациентов следует проинформировать о необходимости использования таких мер, как защитная одежда и солнцезащитный крем с высокой степенью защиты от солнца (SPF).

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы было ассоциировано с развитием ТМА, включая отдельные сообщения о случаях, связанных с терапией 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 ограничен:

- у детей с ОЛЛ младше 1 года;
- у детей с ХМЛ младше 2-х лет;
- у пациентов младше 18 лет по другим показаниям.

Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост у детей неизвестны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих препарат Неопакс.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При одновременном применении препарата Неопакс с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, например, ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, 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 препарата Неопакс с ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицин, дексаметазон, препараты Зверобоя продырявленного, противоэпилептические препараты: карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного применения иматиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Неопакс и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин).

Препарат Неопакс 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 в условиях *in vitro*.

При одновременном применении препарата Неопакс с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования препарата Неопакс. 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 сывороточной 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 CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4 цитохрома P450. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки одновременно с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением $C_{\max}$ и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролол), при их одновременном применении с препаратом Неопакс, 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 ацетаминофеном/парацетамолом (однократный прием 1000 мг на 8 день) у пациентов с ХМЛ не приводило к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменялась при однократном приеме ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетике или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах > 400 мг в сутки с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/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 препарата 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 эксэнцефалией 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 у 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 препарата.

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 кровавистых вагинальных выделений в группе, получавшей препарат 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 приеме препарата 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 препарата никак не сказывался. Однако в ходе исследования были отмечены репродуктивные побочные эффекты в дозе 45 мг/кг/сут, включая увеличение числа резорбций и уменьшение количества жизнеспособных плодов.

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

Контрацепция

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 препаратом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема препарата.

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях у животных отмечалось, что применение препарата 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 у детей пациенток, принимавших препарат 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 выделяться с молоком человека. Отношение концентрации в молоке к концентрации в плазме крови 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 препарат, по данному вопросу следует обратиться за консультацией к лечащему врачу.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами, механизмами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, получающим препарат Неопакс, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами, механизмами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных НР следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении иматиниба в клинических исследованиях испытывали те или иные НР. Наиболее частыми НР ($> 10\%$), 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 НР были легкими или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с НР, связанными с препаратом, 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 в развитии желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечений у пациентов с солидными опухолями, что возможно обусловлено особенностями заболевания. Миелосупрессия, реакции со стороны ЖКТ, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ.

Другие НР со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, более специфичны относительно показания к применению. Другими серьезными НР, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с приемом препарата, являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

В зависимости от степени выраженности НР возможно возникновение необходимости в коррекции дозы препарата, 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 нижеперечисленные нежелательные реакции, сгруппированные в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК) с указанием частоты их возникновения в порядке ее уменьшения. Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Инфекции и инвазии:

нечасто – герпес простой, опоясывающий герпес, 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 метаболизма и питания:

часто – анорексия;

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

редко – гиперкалиемия, гипомагниемия.

Психические нарушения:

часто – бессонница;

нечасто – депрессия, тревога, снижение либидо;

редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль²;

часто – головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия;

нечасто – мигрень, сомноленция, 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, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения;

нечасто – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальное кровоизлияние, блефарит, макулярный отек;

редко – катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ощущение сердцебиения, хроническая³ сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия;

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

Нарушения со стороны сосудов:

часто – «приливы»⁴, кровоизлияние⁴;

нечасто – артериальная гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

часто – носовое кровотечение, одышка, кашель;

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

редко – плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочное кровотечение.

Желудочно-кишечные нарушения:

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

часто – вздутие живота, метеоризм, запор, гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость слизистой оболочки полости рта, 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 в плазме крови;

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 – отечность лица, кожный зуд, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации;

нечасто – пустулезная сыпь, петехии, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз,

гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, псориаз, пурпура, буллезная сыпь;

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

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – мышечные спазмы и судороги, скелетно-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 сыворотке крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы в плазме крови;

редко – повышение активности амилазы в плазме крови.

¹Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и (или) метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

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

³НР 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.

⁵Плевральный 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.

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

⁹Сообщалось 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 ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в том числе отдельные сообщения. Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР наступают 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 – тромбоз/эмболия;

очень редко – анафилактический шок.

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, кровотечение 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, панникулит (включая узловатую эритему);

редко – лихеноидный кератоз, красный плоский лишай;

очень редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла);

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

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов с ХМЛ, получавших терапию препаратом 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 пациентов с 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 и 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 кроветворение было угнетено уже до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечаются кровоизлияния в центральную нервную систему 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 возникают периорбитальный 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 классифицированы 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 самостоятельно проходить, несмотря на продолжение лечения препаратом. 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-синдром), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность кожной сыпи уменьшается после назначения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость системной терапии глюкокортикостероидными препаратами.

Гепатотоксичность

Препарат Неопакс может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности aminотрансфераз 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 и 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-й и 4-й степени), однако причины и клиническая значимость данных

явлений не установлены. Отмечено, что иматиниб у человека ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (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 НР со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, 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-й или 4-й степени выявлено у 19,1 % и 15,5 %, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови 3-й или 4-й 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 развивалась у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых ее причиной могли служить метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата Неопакс 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 были искажены при применении медикаментозной терапии вместе с другими независимыми факторами риска.

Задержка роста у детей

Отмечено влияние иматиниба на рост при применении иматиниба 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 применения 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.

Реактивация вирусного гепатита В

Реактивация вирусного гепатита В отмечалась на фоне применения ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы. В некоторых случаях имело место развитие острой печеночной недостаточности или молниеносного гепатита, требующих трансплантации печени или заканчивающихся летальным исходом (см. раздел 4.4.).

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 препарата 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-й или 4-й 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-й степени (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4-й степени (количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$) 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 реакции успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой иматиниба, в редких

случаях приводя к полной отмене терапии препаратом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3-й и 4-й 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 неоперабельными или метастатическими злокачественными ГИСО анемия 3-й и 4-й 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-й и 4-й степени отмечена у 7,5 % и 2,7 % пациентов соответственно, тромбоцитопения 3-й степени – у 0,7 % пациентов. Тромбоцитопения 4-й степени у пациентов данной категории не зарегистрирована. 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 %) в плазме крови 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-й и 4-й степени у пациентов с ГИСО отмечено в 6,8 % и 4,8 % случаев соответственно.

Увеличение концентрации билирубина в плазме крови отмечено менее чем в 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались случаи передозировки иматинибом. В целом исход случаев передозировки иматинибом был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов).

Симптомы

При приеме иматиниба в дозе 1200–1600 мг в течение 1–10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость (в основном 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 сыворотке крови активности креатинфосфокиназы, концентрации билирубина, желудочно-кишечная боль.

При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение количества нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови.

При приеме иматиниба в дозе 8–10 г однократно отмечались рвота и боль в животе.

Лечение

Антидот к иматинибу неизвестен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Дети

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL

Код АТХ: L01EA01

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 в условиях *in vitro*, в клеточных культурах, а также в условиях *in vivo*. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз BCR-ABL-положительных клеточных линий, а также незрелых лейкозных клеток пациентов с Ph⁺ ХМЛ и ОЛЛ. В условиях *ex vivo* в периферической крови и костном мозге иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-позитивные колонии клеток пациентов с ХМЛ. В условиях *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. В условиях *in vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеток ГИСО, которые экспрессируют активирующую мутацию Kit. Определенную роль в патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, ГЭС/ХЭЛ, а также взрывающейся 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. 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 иматинибом 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. в группе плацебо). Адьювантная терапия

иматинибом 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.

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 крови на 7 или 28 день.

Абсорбция

После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98 %. Коэффициент вариации для показателя AUC составляет 40–60 %. В диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины принятой дозы.

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение $C_{\max}$ иматиниба 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. В условиях *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.

Выведение

После приема одной дозы иматиниб выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % – через кишечник и 13 % – почками). В неизмененном 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.

Возраст

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

Масса тела

Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг – 11,8 л/ч, однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела.

Пол

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами незначительны и не требуют коррекции дозы.

Печеночная недостаточность

У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

Почечная недостаточность

При применении иматиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени ($КК > 30$ мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5–2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных 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. Корреляции между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушения функции почек не выявлено.

Дети

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 площади поверхности тела сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении значений AUC₀₋₂₄ на 1-й и 8-й дни после повторного приема препарата по 340 мг/м² площади поверхности тела 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 площади поверхности тела (не выше 600 мг) 1 раз в день сходна с таковой у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг 1 раз в день.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Неопакс, 100 мг, капсулы

Маннитол

Гипролоза

Твердые желатиновые капсулы № 3:

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин (содержит в среднем 14,5 % воды)

Неопакс, 400 мг, капсулы

Маннитол

Гипролоза

Твердые желатиновые капсулы № 00:

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид красный (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

Титана диоксид (E171)

Желатин (содержит в среднем 14,5 % воды)

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C, в оригинальном контейнере.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Капсулы 100 мг

По 60 или 120 капсул в контейнер из полипропилена, укупороженный крышкой из полиэтилена низкой плотности (ЛДПЕ) с контролем первого вскрытия.

Капсулы 400 мг

По 30 или 90 капсул в контейнер из полипропилена, укуренный крышкой из полиэтилена низкой плотности (ЛДПЕ) с контролем первого вскрытия.

Каждый контейнер помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

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

Нет особых требований к утилизации.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Россия, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС», 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Веб-сайт: www.krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000820)-(PT-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 24 мая 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Неопакс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.