

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

Иматиниб-Тева, 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 капсулы №1 светло-оранжевого цвета с маркировкой «100 mg» черными чернилами на корпусе. Содержимое капсул: светло-желтый порошок.

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 неэффективности 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 (СМ) у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-KIT мутации или с неизвестным c-KIT мутационным статусом;
- гиперэозинофильный синдром (ГЭС), хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) у взрослых 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;
- адъювантная терапия ГИСО 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

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ)

Рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева 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 суточной дозы:

- с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания;
- с 600 мг до 800 мг у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе.

Повышение дозы может быть необходимо и 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.

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 препарата рекомендуется принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема – утром и вечером.

При Ph+ остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ)

Рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 600 мг в сутки.

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

С рецидивирующим или рефрактерным Ph+ ОЛЛ

Взрослым пациентам рекомендована доза – 600 мг в сутки.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях

Рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 400 мг в сутки.

При системном мастоцитозе (СМ)

При отсутствии D816V Kit мутации рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза препарата 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 (ГЭС) и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ХЭЛ)

Для 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 суточной 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 (ГИСО)

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

При адъювантной терапии пациентов с ГИСО

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

Для взрослых пациентов рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 800 мг в сутки.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Для пациентов пожилого возраста коррекция режима дозирования препарата не требуется.

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 Иматиниб-Тева следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости препарата Иматиниб-Тева начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности – увеличена.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени препарат Иматиниб-Тева следует применять в минимальной суточной дозе – 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени.

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 и повышении 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 Иматиниб-Тева 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 мг/м^2 до 260 мг/м^2 в сутки.

При развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени)

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

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

1. отменить препарат 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 в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная суточная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м^2), злокачественных ГИСО, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. отменить препарат 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 в дозе, применяемой до прерывания терапии.
3. 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 препаратом в уменьшенной дозе 300 мг/сут (у детей – $260 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$).

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

1. установить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить суточную дозу препарата до 400 мг (у детей – 260 мг/м²);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить суточную дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м²);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат 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 в дозе 300 мг (у детей – 200 мг/м²).

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

1. отменить препарат 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 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 препаратом в уменьшенной дозе 400 мг.

Способ применения

Препарат следует принимать внутрь во время еды, запивая полным стаканом воды (приблизительно 200 мл), чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств. Дозы 400 мг и 600 мг в сутки следует принимать 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.

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

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию (мониторинг) у пациентов с Ph⁺ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления субоптимального ответа на лечение, недостаточной приверженности пациента к

лечению (комплаентности) или возможного неблагоприятного лекарственного взаимодействия. Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к иматинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):

- до 1-го года у пациентов с Ph+ ОЛЛ;
- до 2-х лет у пациентов с Ph+ ХМЛ;
- до 18 лет по остальным показаниям.

4.4. С осторожностью

Особые указания

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

При контакте с препаратом следует избегать его попадания на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата. После растворения содержимого капсулы следует немедленно вымыть руки.

Дети и подростки

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

Задержка жидкости

В связи с тем, что при применении иматиниба в 1-2 % случаев отмечается задержка жидкости в организме, рекомендуется регулярно контролировать массу тела. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию препаратом 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, особенно у получающих препарат пациентов с ХМЛ в фазе бластного

криза и комплексом симптомов (плевральный выпот, хроническая сердечная и почечная недостаточность).

Контроль лабораторных показателей

При применении препарата 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. Может возникнуть необходимость временной отмены терапии или уменьшения дозы препарата.

Функция печени

При применении препарата рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы (АСТ, АЛТ), билирубин, щелочная фосфатаза). При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность «печеночных» ферментов (АЛТ, АСТ).

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушениями 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 менее 20 мл/мин) степени. 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 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 синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности, связанные с дегрануляцией эозинофилов. Эти нежелательные явления купируются после добавления к терапии системных ГКС, а также принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата.

У пациентов с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями (МДС/МПЗ) и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. При выявлении отклонений значений этих показателей от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных ГКС (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

Кровотечения из органов ЖКТ

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО в клинических исследованиях 3 фазы наблюдались кровотечения ЖКТ и кровотечения различной локализации отмечались в 12,9 % случаев. В клинических исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались в 5,4 % случаев, а кровотечения из опухолевых очагов – в 2,7 % случаев. 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 назначением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

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.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса на фоне и после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы. В некоторых случаях при применении препаратов этой группы отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или к 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 следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как перед началом терапии иматинибом, так и в ходе лечения. 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.

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, телапревир, нелфинавир, боцепревир); противогрибковыми препаратами группы азолов (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол); некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин и телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при одновременном применении иматиниба с препаратами-ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противосудорожных препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного приема 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 изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 *in vitro*.

При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдалось увеличение 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 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 нарушение функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 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 CYP2D6, 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, изменение 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 восьмой 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/день с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при одновременном применении с иматинибом.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Пациенткам с сохранным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции (методы, при которых частота возникновения беременности не превышает 1 % в год) 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 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 выделяться с грудным молоком человека. Отношение концентрации в грудном 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 побочных эффектов 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

Исследование влияния иматиниба на фертильность и сперматогенез у мужчин не проводилось. 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 реакции препарата Иматиниб-Тева, такие как головокружение, нечеткость (затуманивание) зрения или сонливость, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, получающим иматиниб, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата в клинических исследованиях испытывали те или иные нежелательные реакции (НР). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) (>10 %), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, мышечные судороги, костно-мышечная боль, кожная сыпь, повышенная утомляемость, боль в животе. Часто

отмечались периферические отеки, преимущественно в периорбитальной области, и отеки нижних конечностей. В основном эти нежелательные реакции были легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с препаратом, потребовалась у 2-5 % пациентов.

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

Отличие профиля безопасности препарата 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, явления со стороны ЖКТ, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба при ХМЛ и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ. Другими НЛР со стороны ЖКТ являются повышение мышечного тонуса желудка и кишечника, а также перфорация и изъязвление слизистой оболочки.

Резюме нежелательных реакций

Серьезными нежелательными реакциями, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с применением препарата, являются гепатотоксичность, острая печеночная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

В зависимости от степени выраженности нежелательных реакций может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата, вплоть до его отмены в крайне редких случаях.

При проведении клинических исследований препарата 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): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

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

Нарушения метаболизма и питания: часто – анорексия; нечасто – гипокалиемиия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия; редко – гиперкалиемиия, гипомagneмиемия.

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль²; часто – головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезии; нечасто – мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт; редко – повышенное внутричерепное давление, 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, хроническая сердечная недостаточность³, отек легких; редко – аритмия, фибрилляции предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»⁴, кровоизлияния⁴; нечасто – артериальная гипертензия, гематомы, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, 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 – метеоризм, вздутие живота, гастро-эзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения⁷, 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, панникулит (включая узловатую эритему); редко – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкокластический 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 области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

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

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто – задержка жидкости в организме 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 плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы; 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 опухолями ЖКТ.

- ³ – НР 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 (продолжительность наблюдения – 1 год).
- ⁴ – «Приливы» наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечались 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 ХМЛ в хронической фазе.
- ^{6/7} – Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.
- ⁸ – Костно-мышечная 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.
- ⁹ – Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени с летальным исходом.

При применении иматиниба в дополнительных клинических исследованиях, а также в пострегистрационной клинической практике 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 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 – кровоизлияния 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, 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; токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); 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; замедление роста у детей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: очень редко – кровотечения 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 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 препарата в высоких дозах и, по-видимому, зависели от стадии ХМЛ. В целом, угнетение кроветворения на фоне применения препарата 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 панцитопения, лимфопения и угнетение костномозгового 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 отмечаются 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 НР при применении 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 периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой – отеки нижних конечностей, обычно не требующие специфического лечения. Сочетанные НР, 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 на поздних стадиях ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Эта же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство таких пациентов являлись лицами пожилого возраста (более 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 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, лечение не требовалось. Однако, в редких 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 применения

антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость в системной терапии глюкокортикостероидными препаратами.

Гепатотоксичность

Препарат 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 проявляется 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.

Реактивация вируса гепатита В

Случаи реактивации вируса гепатита В отмечены при терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы. В некоторых случаях при применении препаратов из этой группы отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

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 в плазме крови. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НР 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 предположение, 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 в ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия препарата. 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, причиной которых могут являться метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата 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

Отмечена задержка роста у детей, при применении иматиниба, 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 нежелательные реакции со стороны дыхательной системы

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) НР, которые отмечались на фоне приема иматиниба, проявлялись в острой дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, интерстициальной болезни легких и фиброзе легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной системы может усугублять тяжесть НР и состояния пациента.

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях при применении иматиниба отмечено развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при использовании препарата в дозах ≥ 750 мг. Возникновение

цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания. частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$) 3-ей и 4-ой степени была в 4-6 раз выше в фазе бластного криза и в 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 менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4-ой степени (менее $10 \times 10^9/\text{л}$) 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 корректировались уменьшением дозы или временной отменой препарата, в редких случаях приводя к полной отмене терапии. 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 препаратом.

У пациентов с нерезектабельными или метастатическими злокачественными ГИСО анемия 3-ей и 4-ой степени отмечена у 5,4 % и 0,7 % пациентов соответственно, что могло быть связано с желудочно-кишечным или внутриопухолевым кровотечением у некоторых из них. Нейтропения 3-ей и 4-ой степени отмечена у 7,5 % и 2,7 % пациентов соответственно, тромбоцитопения 3-ей степени – у 0,7 %. Не зарегистрировано тромбоцитопении 4-ой 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 у 1 % пациентов с ХМЛ. Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме 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 в 3 % случаев.

Зарегистрированы также отдельные случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, приведшие к летальному исходу.

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 площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Факс: +7 (495) 698-15-73

Эл.почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. Сообщалось о передозировке иматиниба в спонтанных сообщениях и литературных источниках. В целом, исход случаев передозировки иматиниба был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов).

Симптомы передозировки у взрослых в зависимости от дозы, следующие: при приеме иматиниба в дозах 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 активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови, увеличение концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли.

При применении иматиниба однократно в дозе 6400 мг (информация из опубликованного источника) 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 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Дети

Симптомы передозировки у детей и подростков: у ребенка мужского пола в возрасте 3-х лет при приеме иматиниба однократно в дозе 400 мг отмечались рвота, диарея и анорексия. В

другом случае у ребенка мужского пола в возрасте 3 лет при приеме иматиниба однократно в дозе 980 мг наблюдались снижение числа лейкоцитов и диарея.

Лечение

Рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Антидот к иматинибу неизвестен.

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.

Фармакодинамика

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 (PDGFR) или тирозинкиназы гена ABL вследствие встраивания/слияния с

различными родственными белками или конститутивной выработкой PDGFR. 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 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 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.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в 1-й день применения, а также при достижении равновесных концентраций (C_{ss}) иматиниба в плазме крови на 7-й или 28-й 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 мг 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 замедление скорости всасывания (увеличение времени достижения C_{max} иматиниба на 1,5 ч).

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-деметилизованного пиперазинового производного), циркулирующего в системном кровотоке. *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

Посл 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), оставшееся количество – в виде метаболитов. Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч.

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/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. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами несут незначительный характер и не требуют коррекции 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 мг/м² 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 1-й и 8-й дни после повторного приема иматиниба по 340 мг/м² 1 раз в сутки у детей и подростков отмечается увеличение величины этого показателя в 1,7 раза, что свидетельствует о кумуляции иматиниба. На основании 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 мг/м² (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 нарушениями функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина >30 мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2,0 раза, что соответствует увеличению концентрации кислых альфа-

гликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Поскольку иматиниб незначительно выводится почками, клиренс свободного иматиниба был одинаковым у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции почек. Корреляции между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушений функции почек не выявлено.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Коповидон

Кросповидон

Натрия стеарилфумарат

Кремния диоксид коллоидный гидрофобный

Кремния диоксид коллоидный безводный

Оболочка капсулы:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый (Е 172)

Краситель железа оксид красный (Е 172)

Чернила

Шеллак, этанол, изопропанол, бутанол, пропиленгликоль, аммиака раствор концентрированный, краситель железа оксид черный, калия гидроксид, вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 8 или 10 капсул в блистер Аклар-ПВХ/А1.

По 3, 6, 12 блистеров по 8 капсул или по 6, 12, 18 блистеров по 10 капсул с инструкцией по применению в картонной пачке.

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

Актавис Групп ПТС ехф., Исландия.

Дальшраун 1, 220 Хафнарфьердур, Исландия

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Тева»,

115054, Москва, ул. Валовая, 35,

Тел. +7 (495) 644 22 34,

Факс +7 (495) 644 22 35

Адрес в интернете: www.teva.ru

info@teva.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Иматиниб-Тева, капсулы доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>