

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

Иматиниб, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниб.

Каждая капсула содержит иматиниба мезилат, эквивалентный 100 мг иматиниба.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Капсулы твердые желатиновые № 2. Корпус и крышечка непрозрачные, белого цвета. Содержимое капсул – смесь гранул и порошка от белого до белого с коричневым или желтым оттенком цвета. Допускается уплотнение содержимого капсул в комки по форме капсулы, распадающееся при надавливании.

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

Препарат Иматиниб применяется:

У взрослых и детей старше 1 года по показаниям:

- Впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.

У взрослых и детей старше 2-х лет по показаниям:

- 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.

Только у взрослых по показаниям:

- 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 и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) позитивные по c-Kit (CD117) у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия у взрослых пациентов с ГИСО, позитивными по c-Kit (CD117).
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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.

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

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

Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

Режим дозирования

Взрослые

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

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 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.

При Ph+ ОЛЛ рекомендуемая доза иматиниба составляет 600 мг/сут.

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным Ph+ ОЛЛ рекомендованная доза иматиниба составляет 600 мг/сут.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза иматиниба составляет 400 мг/сут.

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

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

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных ГИСО рекомендуемая доза иматиниба составляет 400 мг/сут. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы иматиниба с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить.

При применении препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов с ГИСО рекомендуемая доза составляет – 400 мг/сут. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза иматиниба составляет 800 мг/сут.

Дети

Дети старше 1 года

При Ph+ ОЛЛ расчет режима дозирования 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.

Дети старше 2-х лет

При ХМЛ расчет режима дозирования 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 можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема – утром и вечером.

Коррекция режима дозирования при развитии не гематологических нежелательных реакций (НР) иматиниба

При развитии любой серьезной негематологической НР, связанной 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 трансаминаз печени 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 иматинибом возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей – с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени тяжести)

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

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

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

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

взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

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

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

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

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

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени, у пациентов с

печеночной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени тяжести иматиниб 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 нарушением функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение иматинибом следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Способ применения

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

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- у пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени;
- у пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

- у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел 4.5).

Особые указания

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

Дети и подростки

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

Задержка жидкости

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

В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом. При применении препарата отмечалась смерть пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, хронической 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 в фазе акселерации по сравнению

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

Функция печени

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

Нарушение функции почек

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

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

Гипотиреоз

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

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

Следует обеспечить тщательное наблюдение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторами риска развития сердечной недостаточности, а также пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. При выявлении признаков или симптомов, указывающих на данные состояния, следует провести оценку состояния

пациента и начать соответствующее лечение. У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти НР купируются после добавления к терапии системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены иматиниба. У пациентов с МДС/МПЗ и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. При выявлении отклонений от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

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

Синдром лизиса опухоли

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

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как иматиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу. Перед началом терапии препаратом всех

пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в т. ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

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

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, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при одновременном применении иматиниба с препаратами – ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противосудорожных препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона), может привести к ускорению метаболизма

иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного применения иматиниба и мощных индукторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение максимальной концентрации (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 иматиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин).

Иматиниб может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т. ч. статины).

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

При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдалось 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 препарата Иматиниб. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос о применении низкомолекулярных гепаринов.

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

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной печеночной токсичности в виде увеличения активности «печеночных» трансаминаз и гипербилирубинемии. При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент 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, не требуется изменение режима дозирования.

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

У пациентов после тиреоидэктомии, получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его концентрации в плазме крови при одновременном применении с иматинибом. Отмечены сообщения о развитии поражения печени при одновременном применении иматиниба и аспарагиназы.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Данные исследований

В исследованиях эмбриофетального развития беременные крысы и кролики получали пероральные дозы 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 экзэнцефалией было выше, чем исторические контрольные значения, и выявленные побочные эффекты были ассоциированы с отсутствием или недоразвитием костей черепа. Более низкие значения массы плода были ассоциированы с задержкой окостенения скелета. У кроликов в дозах, в 1,5 раза превышающих максимально допустимую дозу для человека, равную 800 мг/сут, исходя из площади поверхности тела, никакого влияния на репродуктивные параметры в отношении мест имплантации, количества живых плодов, соотношения полов или веса плода не наблюдалось. Обследование плодов не выявило каких-либо морфологических изменений, связанных с применением 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 красных 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 введении животным препарата в дозе 45 мг/кг/сут (что примерно равно половине максимально допустимой дозы 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.

Женщины с детородным потенциалом

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

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 и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, получающим препарат Иматиниб, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами 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. Наиболее частыми НР (> 10 %), связанными с приемом препарата, 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 легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с иматинибом, потребовалась 2-5 % пациентов.

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

схожим.

Отличие профиля безопасности препарата при применении при ХМЛ и солидных опухолях заключалось в более частой и более выраженной миелосупрессии у пациентов с ХМЛ и желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечениях у пациентов с солидными опухолями, что возможно обусловлено особенностями заболевания.

Миелосупрессия, явления со стороны ЖКТ, отеки и кожная сыпь возникают при применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ. Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление слизистой оболочки, более специфичны относительно показания к применению.

Другими серьезными НР, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с препаратом, являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

Резюме нежелательных реакций

В зависимости от степени выраженности НР возможно возникновение необходимости в коррекции дозы препарата, вплоть до отмены препарата в крайне редких случаях. В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие НР, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения в порядке уменьшения частоты: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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, ТМА.

Нарушения метаболизма и питания

Часто: анорексия;

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

Редко: гиперкалиемия, гипомагниемия.

Психические нарушения

Часто: бессонница;

Нечасто: депрессия, снижение либидо, тревога;

Редко: спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль²;

Часто: головокружение, нарушение вкуса, парестезия, гипестезия;

Нечасто: мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт;

Редко: повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения

Часто: отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальное кровоизлияние, конъюнктивит, синдром «сухого» глаза, нечеткость (затуманенность) зрения;

Нечасто: раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру 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, тахикардия хроническая³, сердечная недостаточность, отек легких;

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 Рейно⁴.

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: легочный фиброз, плевральная боль, легочное кровоизлияние, легочная гипертензия.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе⁶;

Часто: вздутие живота, метеоризм, запор, гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит;

Нечасто: стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит;

Редко: колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление толстой кишки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

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, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации;

Нечасто: пустулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, 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, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, 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: припухлость суставов;

Нечасто: скованность мышц и суставов;

Редко: мышечная слабость, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: острая почечная недостаточность, боль в области почек, частое мочеиспускание, гематурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

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

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость;

Часто: слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь;

Нечасто: боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: увеличение массы тела;

Часто: снижение массы тела;

Нечасто: повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы;

Редко: повышение активности амилазы в плазме крови.

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

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

³ 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 (длительность наблюдения 1 год).

⁴ «Приливы» наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечение (гематомы, геморагии) наиболее часто отмечалось у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

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

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

опухолями ЖКТ.

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

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

Пострегистрационный опыт применения

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* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным (частота неизвестна).

Инфекции и инвазии

Частота неизвестна: реактивация вируса гепатита В.

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

Редко: синдром лизиса опухоли.

Нарушения со стороны нервной системы

Нечасто: отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения

Редко: кровоизлияние в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердца

Редко: перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: 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, 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/кисты яичника.

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

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

Описание отдельных нежелательных 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. 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

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 побочным эффектом иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб

по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы, и по-видимому, коррелирует с концентрацией иматиниба в плазме крови. Чаще всего возникает 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 квалифицированы как задержка жидкости и в некоторых случаях достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

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

Сыпь и тяжелые кожные НР

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла разрешаться самостоятельно, несмотря на продолжение лечения 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 сопровождалась зудом и, как правило, проявлялась в виде эритематозных, пятнисто-папулезных или эксфолиативных поражений на предплечье, туловище или лице, или в виде генерализованной сыпи с системными проявлениями. В большинстве случаев при возникновении кожной сыпи, выраженность ее была незначительной, лечения не требовалось. Однако, в более редких тяжелых случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона, мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность кожной сыпи уменьшается после применения

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

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности 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 3-4 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-B (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 скелета, таких как переломы костей, не выявлена. В программе всех клинических исследований иматиниба рутинное определение содержания фосфатов в сыворотке крови не проводилось. Несмотря на то, что предполагалось, что гипофосфатемия имеет дозозависимый характер, в клиническом исследовании у пациентов с впервые выявленным ХМЛ, целью которого являлось определение зависимости конечных точек безопасности применения иматиниба от дозы, уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови 3 или 4 степени выявлено у 19,1 % и 15,5 %, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови 3 или 4 степени – у 5,1 % и 0,9 % пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг и 800 мг соответственно.

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

У небольшой части пациентов, получавших иматиниб, отмечалось изъязвление ЖКТ,

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

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

Тяжелые НР со стороны дыхательной системы

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

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях отмечено развитие цитопении, в особенности нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при применении препарата в дозах ≥ 750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота возникновения нейтропении (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 3 или 4 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 степени (абсолютное количество нейтрофильных гранулоцитов в крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4 степени (абсолютное количество тромбоцитов в крови $< 10 \times 10^9/\text{л}$) были отмечены у 3,6 % и < 1 % пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляла от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректировались снижением дозы или временной отменой препарата, в редких случаях приводя к полной отмене терапии препаратом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3 и 4 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 и 4 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 и 4 степени отмечена у 7,5 % и 2,7 % пациентов соответственно, а тромбоцитопения 3 степени – у 0,7 % пациентов. Не зарегистрировано тромбоцитопении 4 степени у пациентов данной категории. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофильных гранулоцитов в крови отмечалось, как правило, в первые 6 недель терапии; в последующем данные показатели оставались стабильными.

Биохимический анализ крови

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР

лекарственного препарата через национальные системы сообщения о ПР 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 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка у взрослых

При приеме иматиниба в дозе 1200-1600 мг в течение 1-10 дней у пациента с хроническим миелолейкозом в фазе бластного криза наблюдались тошнота, рвота, диарея, кожная 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/сут в течение 6-ти дней) отмечались слабость, миалгия, желудочно-кишечные боли, повышение активности креатинфосфокиназы и концентрации билирубина в плазме крови. При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение количества нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови.

При приеме иматиниба в дозе 8000-10 000 мг однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Передозировка у детей и подростков

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

Лечение

В случае передозировки проводят симптоматическую терапию. 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 и фармакодинамические эффекты

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который выражено 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.

Иматиниб – ингибитор тирозинкиназы, который выражено 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 Ph⁺ ХМЛ и 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 фактор роста стволовых клеток, а также клеточные реакции, регулируемые этими факторами. *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 СМ. Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, являющуюся результатом нарушения регуляции киназой 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 месяца) и выживаемости без признаков заболевания (21 месяц). Адьювантная терапия препаратом у пациентов с ГИСО в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89 %, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 месяцев иматиниб в сравнении с 20 месяцами 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 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 дозы.

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение $C_{\max}$ иматиниба в плазме крови на 11 %, AUC – на 7,4 %) и замедление 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-деметилизованного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. *In vitro* метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы крови подобно таковому для иматиниба.

Элиминация

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

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Вес

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 пациента.

Пол

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

При применении иматиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2 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.

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

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 сходны с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг, соответственно.

При сравнении значений показателя AUC₍₀₋₂₄₎ на первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 340 мг/м² 1 раз в сутки у детей и подростков отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph+, ОЛЛ и др.) показано, что клиренс

иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела. Другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба. Анализ подтвердил, что экспозиция иматиниба у детей при применении в диапазоне доз 260 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-102)
- Кросповидон
- Повидон-K25
- Магния стеарат
- Кремния диоксид коллоидный

Состав корпуса капсулы:

- Титана диоксид
- Желатин

Состав крышечки капсулы:

- Титана диоксид
- Желатин

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С в картонной упаковке (пачке).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 6, 10, 12 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной, либо пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

Или по 6, 10, 12 капсул в контурную ячейковую упаковку из материала комбинированного на основе фольги (трехслойный материал, включающий алюминиевую фольгу, пленку из ориентированного полиамида, поливинилхлоридную пленку) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 или 18 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную упаковку (пачку).

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

Российская Федерация

ООО «Озон Медика»

Россия, 445043, Самарская область, г.о. Тольятти, ТЕР. ОЭЗ ППТ, МГСТР. 3-я, здание 11, строение 1, ком. 37.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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