

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

Цитониб онко, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Цитониб онко, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниб.

Цитониб онко, 100 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Цитониб онко, 400 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Дозировка 100 мг

Круглые плоские таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и с гравировкой «Н» с одной стороны и «19» с другой стороны. Цифры «1» и «9» разделены риской. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

Дозировка 400 мг

Капсуловидные таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с риской и с гравировкой «Н» с одной стороны и «20» с другой стороны. Цифры «2» и «0» разделены риской. На поперечном разрезе ядро таблетки от белого до почти белого цвета.

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

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

монотерапии.

- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов у взрослых пациентов.
- Системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V с-Kit мутации или с неизвестным с-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 с-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия у взрослых пациентов с ГИСО, позитивных по с-Kit (CD 117).
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

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

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

Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

Режим дозирования

Взрослые

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

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы:

- с 400 мг до 600 мг или 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 Цитониб онко составляет 600 мг/сут.

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным РИ+ ОЛЛ рекомендованная доза Цитониб онко составляет 600 мг/сут.

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

При системном мастоцитозе (СМ) при отсутствии D816V Kit мутации рекомендуемая доза Цитониб онко 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 Цитониб онко составляет 400 мг/сут. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы Цитониб онко с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию Цитониб онко 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 Цитониб онко 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 побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного не гематологического 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 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 x ВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5 x 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 высокой степени тяжести)

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 иматиниба составляет 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов < 1 x 10⁹/л и/или количества тромбоцитов < 50 x 10⁹/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 - 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов < 1 x 10⁹/л и/или количества тромбоцитов < 50 x 10⁹/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 пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом следует начинать с

минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Способ применения

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

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

Пациентам, не имеющим возможности проглотить таблетку целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде, для чего таблетки разводят водой или яблочным соком. Необходимое количество таблеток помещают в стакан, заливают жидкостью (приблизительно 50 мл жидкости для таблетки 100 мг и 100 мл - для таблетки 400 мг) и размешивают ложкой, в результате чего образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

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. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью применять иматиниб:

- у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени;
- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;

- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел 4.5).

Особые указания

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

Задержка жидкости

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

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

Контроль лабораторных показателей

Гематологические показатели

При применении иматиниба отмечалось развитие нейтропении или тромбоцитопении, однако эти явления имели четкую связь со стадией заболевания, частота их возникновения была выше у пациентов с ХМЛ в фазе бластного криза или фазе акселерации по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе. Возможно возникновение необходимости во временном приостановлении терапии или уменьшении дозы препарата.

Функция печени

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

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

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс

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

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

Гипотиреоз

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

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

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

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. При выявлении отклонений от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения

системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

Кровотечение из органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИС О 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 инфицированном процессе) следует провести консультацию пациентов 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 - AD AMTS 13 и уровня анти-AD AMTS 13 антител (иммуноглобулинов) в плазме крови. В случае повышения уровня анти- AD AMTS 13 антител одновременно с низкой активностью AD AMTS 13 в плазме крови терапию иматинибом возобновлять не следует.

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 не известны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих иматиниб.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препараты, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови

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

Препараты, которые могут повышать концентрацию иматиниба в плазме крови

При одновременном применении иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, например ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), противогрибковыми препаратами группы азолов (в т.н. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин),

возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови (максимальная концентрация ($C_{\max}$) увеличивается на 26%, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - на 40%). Необходимо соблюдать осторожность при необходимости совместного назначения комбинаций иматиниба с этими препаратами или другими ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Препараты, концентрация которых может изменяться при назначении иматиниба

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

Иматиниб способен ингибировать некоторые изоферменты цитохрома P450.

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

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

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

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

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с 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 гепатотоксичности, проявляющейся повышением

активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови и гипербилирубинемией.

Следует контролировать функции печени при комбинации иматиниба и гепатотоксичных режимов химиотерапии.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3 A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом (субстратом изофермента CYP2D6), отмечается повышение $C_{\max}$ и AUC метопролола приблизительно на 21%, однако, учитывая незначительное усиление эффектов субстратов изофермента CYP2D6 при их совместном применении с иматинибом, изменения режима дозирования подобных препаратов 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 применении ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетике или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах > 400 мг в сутки с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях у животных отмечалось, что применение препарата может оказывать эмбриональное воздействие (см. раздел 5.3). Данные о применении препарата во время беременности отсутствуют. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороков развития детей пациенток, принимавших препарат во время беременности. 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 действия 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 скорости 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 возникновении вышеперечисленных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении иматиниба в клинических исследованиях испытывали те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями НЛР (>10%), связанными с приемом иматиниба, были: нейтропения,

тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, мышечные судороги, скелетно-мышечная боль, кожная сыпь, повышенная утомляемость, боль в животе. Часто отмечались периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и отеки нижних конечностей. В основном эти НЯ были легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с иматинибом, потребовалась 2-5% пациентов.

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

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Нечасто	Опоясывающий герпес, герпес простой, назофарингит, пневмония ¹ , синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей,

		грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис
	Редко	микоз
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	нейтропения, тромбоцитопения, анемия
	Часто	панцитопения, фебрильная нейтропения
	Нечасто	Тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия
	Редко	Гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия (ТМА)
Нарушение метаболизма и питания	Часто	анорексия
	Нечасто	Гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия
	Редко	Гиперкалиемия, гипомагниемия
Психические нарушения	Часто	бессонница
	Нечасто	Депрессия, снижение либидо, тревога
	Редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль ²
	Часто	Головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия
	Нечасто	Мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт
	Редко	Повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Отек век, повышение слезоотделения, 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
<i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>	Нечасто	Вертиго, шум в ушах, снижение слуха
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Нечасто	Ощущение сердцебиения, тахикардия, хроническая ³ сердечная недостаточность, отек легких
	Редко	Аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот
<i>Нарушение со стороны сосудов</i>	Часто	«приливы» ⁴ , кровоизлияние ⁴
	Нечасто	Артериальная гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Часто	Одышка, носовое кровотечение, кашель
	Нечасто	Плевральный выпот ⁵ , боль в глотке или гортани, фарингит
	Редко	Плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочное кровоизлияние
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе ⁶
	Часто	Вздутие живота, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит
	Нечасто	Стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение ⁷ , отрыжка, мелена, эзофагит,

		асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит
	Редко	Колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление толстой кишки
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Часто	Повышение активности «печеночных» ферментов
	Нечасто	Желтуха, гепатит, гипербилирубинемия
	Редко	Печеночная недостаточность ⁹ , некроз печени ⁹
<i>Нарушение со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь
	Часто	Кожный зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации
	Нечасто	Пустулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь
	Редко	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема
<i>Нарушение со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Мышечный спазм и судороги, кстно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях ⁸
	Часто	Припухание суставов

	Нечасто	Скованность мышц и суставов
	Редко	Мышечная слабость, артрит
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	Боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание
<i>Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>	Нечасто	Гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость
	Часто	Слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь
	Нечасто	Боль в груди, общее недомогание
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Увеличение массы тела
	Часто	Снижение массы тела
	Нечасто	Повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы
	Редко	Повышение активности амилазы в плазме крови

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

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

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

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

бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

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

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

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

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

При применении иматиниба в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НР, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, 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).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
<i>Инфекции и инвазии</i>	Частота неизвестна	Реактивация вируса гепатита В
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Нечасто	Синдром лизиса опухоли
<i>Нарушение со стороны нервной системы</i>	Нечасто	Отек мозга
<i>Нарушение со стороны органа зрения</i>	Редко	Кровоизлияние в стекловидное тело

Нарушение со стороны сердца	Редко	Перикардит, тампонада сердца
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Тромбоз/эмболия
	Очень часто	Анафилактический шок
Нарушение со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Острая дыхательная недостаточность ¹ , интерстициальная болезнь легких
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли, перфорация ЖКТ ²
	Редко	Дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром)
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Ладонно-подошвенная эритродизестезия, панникулит (включая узловую эритему)
	Редко	Лихеноидный кератоз, красный плоский лишай, пемфигус
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)
	Частота неизвестна	Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), псевдопорфирия
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Редко	Остеонекроз, рабдомиолиз/миопатия
	Частота неизвестна	Замедление роста у детей
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Очень редко	Кровотечение из кисты желтого тела/яичника

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

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

Описание отдельных нежелательных реакций

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

Угнетение кроветворения

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

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное ее некрозом). В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). У пациентов с ХМЛ, у которых угнетение кроветворения отмечалось до начала лечения, в ходе лечения нередко также 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 иматинибом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия.

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

Иматиниб 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 спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены иматиниба 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 иматиниба по всем показаниям отмечено сравнительно частое уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови и развитие гипофосфатемии (вплоть до 3-ей и 4-ой степени), однако причины и клиническая значимость данных явлений не установлена. Отмечено, что иматиниб ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты у человека, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности

данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK-L). Продолжительное ингибирование остеокластической активности по принципу отрицательной обратной связи может привести к увеличению концентрации паратгормона. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НЯ со стороны скелета, таких как переломы костей, не выявлена.

В программе всех клинических исследований иматиниба рутинное определение содержания фосфатов в сыворотке крови не проводилось.

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

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

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

Синдром лизиса опухоли

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

Тяжелые НР со стороны дыхательной системы

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) явления отмечались на фоне

приема иматиниба, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной систем может усугублять тяжесть данных явлений.

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях отмечено развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при применении иматиниба в дозах ≥ 750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 3-ей или 4-ой степени была в 4-6 раз выше в фазе бластного криза и фазе акселерации (59% к 64% и 44% к 63% для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с таковой у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (16,7% для нейтропении и 8,9% для тромбоцитопении). У пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе нейтропения 4-ой степени (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4-ой степени ($< 10 \times 10^9/\text{л}$) отмечены у 3,6% и < 1 % пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляла от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой иматиниба, в редких случаях приводя к полной отмене терапии иматинибом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3-ей и 4-ой степени у детей с ХМЛ была цитотоксичность, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, которые наиболее часто развивались в первые несколько месяцев терапии иматинибом.

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

Биохимические показатели

Отмечены случаи увеличения активности трансаминаз ($< 5\%$) и концентрации билирубина ($< 1\%$) тяжелой степени, которые успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой терапии (средняя продолжительность данных эпизодов составляла 1

неделю). Отмена лечения иматинибом в связи с патологическими изменениями лабораторных показателей функции печени потребовалась менее, чем 1% пациентов с ХМЛ. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови 3-ей и 4-ой степени у пациентов с ГИСО отмечено в 6,7% 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.

Дети

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации 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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03, +7 (499) 578-02-20, +7 (499) 578-06-70

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Передозировка у взрослых

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

снижение аппетита.

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

Передозировка у детей и подростков

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

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

Лечение

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

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

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

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

Активация рецепторов фактора роста тромбоцитов или ABL-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, так и гиперэозинофильного синдрома (ГЭС), хронического эозинофильного лейкоза и взрывающейся дерматофибросаркомы. Активация с-Kit рецептора тирозинкиназы и рецепторов фактора роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза. Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающих в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, с-Kit-рецептора и ABL-фрагмента тирозинкиназы. При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИС О) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечается достоверное увеличение общей выживаемости пациентов (медиана выживаемости - 48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.). Адъювантная терапия препаратом ГИСО ЖКТ в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89%, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 мес.). Адъювантная 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 при введении препарата в диапазоне доз от 25 мг до 1 000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в 1 -й день, а также по достижению равновесных концентраций иматиниба в плазме крови на 7-й или 28-й день.

Абсорбция

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

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

Распределение

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

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, сопоставимой с активностью исходного вещества. AUC метаболита составляет 16% от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

Элиминация

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

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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

У пациентов с нарушениями функции печени различной степени средние значения AUC не увеличиваются.

Популяционная фармакокинетика

У пациентов старше 65 лет незначительно увеличивается объем распределения (на 12%). Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет примерно 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - около 11,8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от

массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения клиренса и объема распределения иматиниба при его одновременном применении с другими лекарственными средствами несут незначительные изменения и не требуют изменения дозы.

Дети

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

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

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

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

В исследованиях пре- и постнатального развития у крыс беременные самки получали пероральные дозы иматиниба во время периода гестации (органогенез) и лактации в дозах до 45 мг/кг/сут. У пяти животных было отмечено появление красных вагинальных выделений в группе, получавшей иматиниб в дозе 45 мг/кг/сут, на 14 или 15 дни гестации,

значимость которых неизвестна, поскольку у всех самок рождалось жизнеспособное потомство, и ни у одной не было отмечено увеличенной постимплантационной гибели плодов. Другие побочные эффекты, отмеченные только при приеме иматиниба 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 иматиниба 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 иматиниба, не вызывающая видимых побочных эффектов, как для материнских животных, так и для поколения F1 составляла 15 мг/кг/сут.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Магния стеарат

Пленочная оболочка

Опадрай белый 03F58763 (гипромеллоза НРМС 2910 (Е 464), макрогол (Е 1521), тальк (Е553b), титана диоксид (Е 171)).

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 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в Al/Al блистер. По 3, 6 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 30 (для дозировки 400 мг) или 90 (для дозировки 100 мг) таблеток в банку из ПЭВП. В каждой банке находятся силикагель. По 1 банке в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

При упаковке на ООО «МАКИЗ-ФАРМ», Россия

По 10 таблеток в Al/Al блистер. По 1, 3, 6 или 12 блистеров вместе с инструкцией по применению в пачке из картона для потребительской тары марки хром-эрзац или хромовый или импортного.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению в пачке из картона для потребительской тары марки хром-эрзац или хромовый или импортного.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в соответствии с установленными национальными законодательством и требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Хетеро Лабс Лимитед, Индия

Адрес: «Хетеро Корпорейт», 7-2-A2, Индастриал Эстейтс, Санат Нагар, Хайдарабад–500018, Телангана, Индия

Телефон: +91-40-23704923/24/25

Электронная почта: contact@hetero.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

Московское представительство компании «Хетеро Лабс Лимитед», (Индия)

109029, г. Москва, Автомобильный проезд, д. 6, стр. 5.

Тел./факс: +7 (495) 981-00-88

Эл. почта: DrugSafety-Russia@heterodrugs.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 03.12.2024 № 26704
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0005)

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