

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

Гливек, 100 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Гливек, 400 мг, таблетки, покрытые оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниб.

Гливек, 100 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 119,50 мг иматиниба мезилата (эквивалентно иматинибу 100 мг).

Гливек, 400 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Каждая таблетка содержит 478 мг иматиниба мезилата (эквивалентно иматинибу 400 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые оболочкой

Гливек, 100 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от очень темно-желтого до коричневатого-оранжевого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, со скошенными краями и маркировкой «NVR» на одной стороне и «SA» и риской между буквами на другой стороне.

Гливек, 400 мг, таблетки, покрытые оболочкой

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, от очень темно-желтого до коричневатого-оранжевого цвета, овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, со скошенными краями и маркировкой «NVR» на одной стороне и «SL» на другой стороне.

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

- Впервые диагностированный хронический миелоидный лейкоз с филадельфийской хромосомой (Ph+ ХМЛ) у взрослых и детей, у которых трансплантация костного мозга не рассматривается в качестве терапии первой линии.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе после неуспешной терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у взрослых и детей.

- Впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз с филадельфийской хромосомой (Ph+ ОЛЛ) в составе химиотерапии у взрослых пациентов и детей.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ (как монотерапия) у взрослых пациентов.
- Гиперэозинофильный синдром (ГЭС), атипичные миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) или агрессивный системный мастоцитоз, связанный с эозинофилией и активацией рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) - альфа- или бета-мутациями или FIP1L1-PDGFR у взрослых пациентов.
- Kit+ (CD117) неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) у взрослых пациентов.
- Адъювантная терапия после выполнения резекции Kit-позитивной стромальной опухоли ЖКТ у взрослых пациентов.
- Неоперабельная, рекуррентная и/или метастазирующая бугорковая дерматофибросаркома (БДФС) у взрослых пациентов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию может назначать только врач, имеющий опыт в лечении пациентов, страдающих онкологическими гематологическими заболеваниями и, в соответствующих случаях, злокачественными саркомами.

Режим дозирования

Дозировка при ХМЛ

Рекомендованная доза препарата Гливек составляет 400 мг/сутки для взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе. ХМЛ в хронической фазе выявляется тогда, когда параметры соответствуют следующим критериям: бластные клетки в крови и костном мозге $< 15\%$, базофилы периферической крови $< 20\%$, тромбоциты $> 100 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендованная доза препарата Гливек для взрослых пациентов в фазе акселерации составляет 600 мг/сутки. Фаза акселерации определяется по наличию любого из следующих показателей: бластные клетки в крови и костном мозге $\geq 15\%$, но $< 30\%$, бластные клетки плюс промиелоциты в крови или костном мозге $\geq 30\%$ (при условии, что бластные клетки $< 30\%$), базофилы периферической крови $\geq 20\%$, тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$, независимо от терапии.

Рекомендованная доза препарата Гливек для взрослых пациентов в фазе бластного криза составляет 600 мг/сутки. Бластный криз определяется как наличие бластных клеток в крови или костном мозге $\geq 30\%$ или экстрамедуллярной болезни, отличной от

гепатоспленомегалии.

Продолжительность лечения: в клинических исследованиях лечение с применением препарата Гливек продолжалось до прогрессирования заболевания. Эффект прекращения лечения после достижения полного цитогенетического ответа не исследовался.

Можно рассмотреть повышение дозы с 400 мг до 600 или 800 мг у пациентов, страдающих заболеванием в хронической фазе, или с 600 мг до максимальной дозы 800 мг (принимаемой в виде 400 мг два раза в день) у пациентов в фазе акселерации или фазе бластного криза при отсутствии тяжелых нежелательных реакций на лекарственный препарат и тяжелой нелейкемической нейтропении или тромбоцитопении при следующих обстоятельствах: при прогрессировании заболевания (на любой стадии); при недостижении удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3 месяцев лечения; при недостижении цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; или при потере ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Необходимо тщательно контролировать пациентов после повышения дозы, учитывая возможность повышенной частоты возникновения нежелательных реакций при более высоких дозах.

Дозировка при Ph⁺ ОЛЛ

Для взрослых пациентов, страдающих Ph⁺ ОЛЛ, рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 600 мг/сутки. При лечении данного заболевания специалисты в области гематологии должны осуществлять контроль терапии на всех этапах лечения.

Схема лечения: на основе имеющихся данных было показано, что препарат Гливек является эффективным и безопасным, если применяется в дозе 600 мг/сутки в комбинации с химиотерапией в фазу индукции, в фазы консолидации и стабилизации химиотерапии (см. раздел 5.1) у взрослых пациентов с впервые диагностированным Ph⁺ ОЛЛ. Продолжительность терапии с применением препарата Гливек может варьироваться в зависимости от выбранной программы лечения, но в целом более длительные воздействия препарата Гливек давали лучшие результаты.

У взрослых пациентов с рецидивирующим или резистентным Ph⁺ ОЛЛ монотерапия с применением препарата Гливек в дозе 600 мг/сутки является безопасной, эффективной и может применяться до тех пор, пока не возникнет прогрессирование заболевания.

Дозировка при атипичной МДС/МПЗ с эозинофилией

Для взрослых пациентов, страдающих атипичной МДС/МПЗ с эозинофилией и активацией рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) - альфа- или бета-мутациями или FIP1L1-PDGFR, рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 400 мг/сутки.

Дозировка при агрессивном системном мастоцитозе (СМ)

Рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 400 мг/сутки для взрослых пациентов с агрессивным СМ без мутации D816V KIT, с неизвестным мутационным статусом или при отсутствии удовлетворительного ответа на другие методы лечения.

Начальная доза 100 мг/сутки рекомендуется пациентам с агрессивным СМ, связанным с эозинофилией, клональным гематологическим заболеванием, связанным со слиянием киназ FIP1L1-PDGFR-альфа. Повышение дозировки с 100 мг/сутки до 400 мг/сутки может быть рассмотрено при отсутствии нежелательных реакций, если соответствующие тесты продемонстрировали неудовлетворительный ответ на терапию.

Дозировка при ГЭС

Для взрослых пациентов, страдающих ГЭС, рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 100 мг/сутки.

Если по результатам оценки достигнута недостаточная ответная реакция на терапию, у таких пациентов при отсутствии нежелательных реакций на лекарственный препарат можно рассматривать возможность повышения дозы от 100 мг до 400 мг.

Лечение следует продолжать до тех пор, пока пациент продолжает получать пользу.

Дозировка при СОЖКТ

Рекомендуемая доза препарата Гливек для лечения взрослых пациентов с неоперабельной и/или метастатической СОЖКТ составляет 400 мг/сутки.

Имеются ограниченные данные относительно эффекта увеличения дозы с 400 мг до 600 или 800 мг у пациентов с прогрессированием заболевания при более низких дозах (см. раздел 5.1).

Продолжительность лечения: в клинических исследованиях у пациентов с СОЖКТ лечение с применением препарата Гливек продолжалось до прогрессирования заболевания. На момент анализа продолжительность лечения составляла в среднем 7 месяцев (от 7 дней до 13 месяцев). Эффект прекращения лечения после достижения ответа не исследовался.

Рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 400 мг/сутки при адъювантной терапии у взрослых пациентов после резекции СОЖКТ. Оптимальная продолжительность лечения еще не установлена. Длительность лечения в клинических исследованиях, подтверждающих данное показание, составляла 36 месяцев (см. раздел 5.1).

Дозировка при БДФС

Для взрослых пациентов с БДФС рекомендуемая доза препарата Гливек составляет 800 мг/сутки.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Негематологические нежелательные реакции

В случае появления тяжелых негематологических нежелательных реакций лечение препаратом Гливек необходимо прекратить до улучшения состояния больного. В дальнейшем лечение может быть возобновлено соответствующим образом в зависимости от тяжести возникших до этого нежелательных реакций.

При повышении уровня билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы или повышении уровня печеночных трансаминаз более чем в 5 раз препарат Гливек следует отменить до снижения концентрации билирубина до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 1,5 раза, а трансаминаз — до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 2,5 раза. Лечение препаратом Гливек может быть продолжено в сниженных суточных дозах. Для взрослых дозу следует снизить с 400 до 300 мг или с 600 до 400 мг, или с 800 до 600 мг, а для детей — с 340 до 260 мг/м²/сутки.

Гематологические нежелательные реакции

При развитии тяжелой нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется снизить дозу препарата или прекратить лечение, как указано в таблице ниже.

Корректировка доз при нейтропении и тромбоцитопении:

ГЭС (начальная доза 100 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Приостановить лечение препаратом Гливек, пока не будет достигнут уровень АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение препаратом Гливек в предыдущей дозе (то есть в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции).
Хроническая фаза ХМЛ, МДС/МПЗ и СОЖКТ (начальная доза 400 мг) ГЭС (в дозе 400 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Приостановить лечение препаратом Гливек, пока не будет достигнут уровень АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение препаратом Гливек в предыдущей дозе (то есть в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции). 3. В случае повторения АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ повторить шаг 1 и возобновить лечение препаратом Гливек в более низкой дозе 300 мг.

Дети, страдающие ХМЛ в хронической фазе (в дозе 340 мг/м ²)	АКН < 1,0 x 10 ⁹ /л и/или тромбоциты < 50 x 10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение препаратом Гливек, пока не будет достигнут уровень АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение препаратом Гливек в предыдущей дозе (то есть в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции). 3. В случае повторения АКН < 1,0 x 10⁹/л и/или тромбоцитов < 50 x 10⁹/л повторить шаг 1 и возобновить лечение препаратом Гливек в более низкой дозе 260 мг/м².
ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза, Ph+ ОЛЛ (начальная доза — 600 мг)	^a АКН < 0,5 x 10 ⁹ /л и/или тромбоциты < 10 x 10 ⁹ /л	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, следует снизить дозу препарата Гливек до 400 мг. 3. В случае сохранения цитопении на протяжении 2 недель, снизить дозу до 300 мг. 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и по-прежнему не связана с лейкозом, приостановить лечение препаратом Гливек до достижения уровня АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, потом возобновить в дозе 300 мг.
ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза у детей (начальная доза 340 мг/м ²)	^a АКН < 0,5 x 10 ⁹ /л и/или тромбоциты < 10 x 10 ⁹ /л	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, снизить дозу препарата Гливек до 260 мг/м². 3. В случае сохранения цитопении на протяжении 2 недель, снизить дозу до 200 мг/м². 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и по-прежнему не связана с лейкозом, приостановить лечение препаратом Гливек до достижения уровня АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, потом возобновить в дозе 200 мг/м².

БДФС (в дозе 800 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Приостановить лечение препаратом Гливек, пока не будет достигнут уровень АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение препаратом Гливек в дозе 600 мг. 3. В случае повторения АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ повторить шаг 1 и возобновить лечение препаратом Гливек в более низкой дозе 400 мг.
АКН = абсолютное количество нейтрофилов ^a возникающее как минимум через 1 месяц лечения		

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Иматиниб метаболизируется главным образом в печени. Пациентам с легким, умеренным, или тяжелым нарушением функции печени следует назначать минимальную рекомендуемую дозу 400 мг/сутки. При непереносимости дозу можно снизить (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

Классификация нарушений функции печени:

Нарушение функции печени	Функциональные печеночные пробы
Легкое	Общий билирубин: $= 1,5 \times \text{ВГН}$ АСТ: $> \text{ВГН}$ (может быть в норме или $< \text{ВГН}$, если общий билирубин $> \text{ВГН}$)
Умеренное	Общий билирубин: $> 1,5-3,0 \times \text{ВГН}$ АСТ: любая
Тяжелое	Общий билирубин: $> 3-10 \times \text{ВГН}$ АСТ: любая

ВГН = верхняя граница нормы для учреждения

АСТ = аспартатаминотрансфераза

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек или пациентам, находящимся на диализе, препарат назначают в минимальной рекомендованной начальной дозе 400 мг в сутки. Однако при лечении этой категории пациентов следует соблюдать осторожность. При непереносимости дозу препарата можно снижать. При хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу можно повышать (см. разделы 4.4 и 5.2).

Пожилые пациенты

Фармакокинетика иматиниба у пожилых пациентов специально не исследовалась. В клинических исследованиях с участием взрослых пациентов, которые включали 20 % пациентов в возрасте 65 лет и старше, особенностей в фармакокинетике препарата,

связанных с возрастом, не отмечалось. Специальных рекомендаций по дозированию для пожилых пациентов не требуется.

Дети

Дозировка при ХМЛ

Доза для детей должна основываться на площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Доза $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки рекомендуется для детей с хронической фазой ХМЛ и поздней стадией ХМЛ (не превышая общую дозу 800 мг). Лечение может назначаться в виде однократной суточной дозы или, в качестве альтернативы, суточную дозу можно разделить на два приема – один раз утром и один раз вечером. В настоящее время рекомендация относительно дозы основывается на небольшом числе пациентов детского возраста (см. разделы 5.1 и 5.2). Опыт лечения детей в возрасте младше 2 лет отсутствует.

Можно рассмотреть повышение дозы с $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки до $570 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки (не превышая общую дозу 800 мг) у детей при отсутствии тяжелых нежелательных реакций на лекарственный препарат и тяжелой нелейкемической нейтропении или тромбоцитопении при следующих обстоятельствах: при прогрессировании заболевания (на любой стадии); при недостижении удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3 месяцев лечения; при недостижении цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; или при потере ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Необходимо тщательно контролировать пациентов после повышения дозы, учитывая возможность повышенной частоты возникновения нежелательных реакций при более высоких дозах.

Дозировка при Ph+ ОЛЛ

Доза для детей должна основываться на площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Суточная доза $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ рекомендуется для детей с Ph+ ОЛЛ (не превышая общую дозу 600 мг).

Опыта применения препарата для лечения детей в возрасте младше 2 лет, страдающих ХМЛ, и в возрасте младше 1 года, страдающих Ph+ ОЛЛ, не имеется (см. раздел 5.1). Опыта по применению препарата для лечения детей, страдающих МДС/МПЗ, БДФС, СОЖКТ и ГЭС, практически не имеется.

Безопасность и эффективность иматиниба у детей в возрасте до 18 лет, страдающих МДС/МПЗ, БДФС, СОЖКТ и ГЭС в клинических исследованиях не устанавливалась. Имеющиеся в настоящее время опубликованные данные кратко изложены в разделе 5.1, но невозможно дать никаких рекомендаций по дозировке.

Способ применения

Назначенную дозу следует принимать внутрь с пищей, запивая большим количеством воды, с целью минимизировать риск возникновения раздражений желудочно-кишечного тракта. Дозы 400 мг или 600 мг следует принимать один раз в сутки, тогда как суточную дозу 800 мг следует разделить на два приема по 400 мг, утром и вечером.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, покрытые пленочной оболочкой, их можно растворить в стакане негазированной воды или яблочного сока. Необходимое количество таблеток помещают в соответствующий объем жидкости (около 50 мл для таблеток 100 мг и 200 мл для таблеток 400 мг) и размешивают ложкой. Суспензия должна быть принята сразу после полного растворения таблеток.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При комбинированном применении препарата Гливек с другими препаратами существует вероятность лекарственного взаимодействия. С осторожностью следует применять препарат Гливек с ингибиторами протеазы, азольными фунгицидами, некоторыми макролидами (см. раздел 4.5), субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарином и другими производными кумарина (см. раздел 4.5).

Комбинированное применение иматиниба с препаратами, являющимися индукторами CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, известный также как зверобой продырявленный), может значительно снижать воздействие препарата Гливек, потенциально увеличивая риск неблагоприятного исхода лечения. Таким образом, следует избегать сопутствующего приема сильных индукторов CYP3A4 с иматинибом (см. раздел 4.5).

Гипотиреоз

Имеются сообщения о клинических случаях развития гипотиреоза на фоне применения препарата Гливек у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином (см. раздел 4.5). Необходимо тщательно контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ) у данной категории пациентов.

Гепатотоксичность

Гливек метаболизируется главным образом в печени, и только 13% выводится почками. У пациентов с нарушением функции печени (легкой, умеренной или тяжелой степени)

необходимо тщательно контролировать форменные элементы периферической крови и уровни ферментов печени (см. разделы 4.2, 4.8 и 5.2). Следует отметить, что у пациентов с СОЖКТ могут быть метастазы в печени, что может приводить к печеночной недостаточности.

При применении иматиниба наблюдались случаи поражения печени, включая печеночную недостаточность и некроз печени. При комбинированной терапии иматинибом с химиопрепаратами в высоких дозах отмечали увеличение возникновения серьезных нарушений со стороны печени. В случаях комбинированного применения иматиниба с химиотерапевтическими режимами, также способными вызывать нарушение функции печени, рекомендуется постоянно контролировать функцию печени (см. раздел 4.5 и 4.8).

Задержка жидкости

Случаи задержки жидкости тяжелой степени (плевральный выпот, отек, отек легких, асцит, периферический отек) отмечены примерно у 2,5% пациентов с впервые выявленным ХМЛ, принимающих препарат Гливек. Таким образом, рекомендуется регулярно контролировать массу тела пациентов. В случае быстрого неожиданного увеличения веса следует провести обследование больного и, при необходимости, принять соответствующие поддерживающие и терапевтические меры. В ходе клинических исследований увеличенная частота развития задержки жидкости отмечалась у пожилых пациентов и пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Таким образом, следует проявлять осторожность с пациентами, имеющими заболевания сердца.

Пациенты с заболеваниями сердца

Следует внимательно контролировать пациентов с заболеваниями сердца, факторами риска возникновения сердечной недостаточности, или с почечной недостаточностью в анамнезе; пациентов с признаками или симптомами сердечной или почечной недостаточности нужно обследовать и назначить лечение.

У пациентов с гиперэозинофильным синдромом (ГЭС) со скрытой инфильтрацией ГЭС-клеток в миокарде отдельные случаи развития кардиогенного шока/нарушения функции левого желудочка были связаны с дегрануляцией ГЭС-клеток в начале лечения иматинибом. Сообщалось, что такое состояние носило обратимый характер при назначении системных стероидов, использовании систем поддержания кровообращения и при временном прекращении приема иматиниба. Поскольку о нежелательных явлениях со стороны сердца при применении иматиниба сообщалось нечасто, до начала лечения пациентов с ГЭС необходимо рассмотреть вопрос тщательной оценки соотношения пользы и риска терапии с применением иматиниба.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания с генными перестройками

PDGFR могут быть связаны с высоким уровнем эозинофилов. Поэтому у пациентов, страдающих ГЭС, а также у пациентов, страдающих МДС/МПЗ, связанными с высоким уровнем эозинофилов, до начала применения иматиниба необходимо рассмотреть возможность обследования специалистом-кардиологом, снятия электрокардиограммы и определения уровня тропонина в сыворотке крови. Если что-то находится за пределами нормы, на этапе начальной фазы лечения следует рассмотреть возможность последующего наблюдения у кардиолога и профилактического применения системных стероидов (1–2 мг/кг) на протяжении 1–2 недель как сопутствующей с иматинибом терапии.

Желудочно-кишечное кровотечение

В исследованиях у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими СОЖКТ сообщалось как о желудочно-кишечных, так и о внутриопухолевых кровотечениях (см. раздел 4.8). На основании имеющихся данных не было выявлено предрасполагающих факторов (например, размер опухоли, локализация опухоли, нарушения свертывания крови), которые относят пациентов с СОЖКТ в группу высокого риска какого-либо из типов кровотечения. Поскольку повышенная васкуляризация и склонность к кровотечению являются частью природы и клинического течения СОЖКТ, необходимо применять стандартные методы и процедуры для контроля и лечения кровотечения у всех пациентов.

Кроме того, в пострегистрационном применении у пациентов с ХМЛ, ОЛЛ и другими заболеваниями сообщалось о сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE), редкой причине желудочно-кишечных кровотечений (см. раздел 4.8). При необходимости может быть рассмотрена возможность прекращения терапии препаратом Гливек.

Синдром лизиса опухоли

В связи с возможным возникновением синдрома лизиса опухоли (СЛО), до начала приема препарата Гливек рекомендуется провести коррекцию клинически значимого обезвоживания и лечение высокого уровня мочевой кислоты (см. раздел 4.8).

Реактивация гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна его реактивация после приема ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. В некоторых случаях отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом Гливек всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует проконсультироваться у гепатолога и специалиста по лечению инфекционного гепатита В перед началом терапии при получении положительного результата серологического тестирования (в т.ч. при активном инфекционном процессе), а

также при положительном результате анализа на инфекцию ВГВ во время лечения.

Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом Гливек следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса ВГВ как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания (см. раздел 4.8).

Фототоксичность

Необходимо избегать прямого воздействия солнечного света или уменьшить его в связи с риском развития фототоксичности, связанной с лечением иматинибом. Пациентам сообщают о необходимости использования мер защиты, например, защитной одежды и солнцезащитного крема с высоким фактором защиты (SPF).

Тромботическая микроангиопатия

Применение ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК) было ассоциировано с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА), в том числе есть единичные сообщения о случаях возникновения ТМА при применении препарата Гливек (см. раздел 4.8). Если у пациента, получающего препарат Гливек, появляются лабораторные или клинические признаки, указывающие на развитие ТМА, лечение следует прекратить и провести тщательную оценку ТМА, включая определение активности ADAMTS13 и определение уровня анти-ADAMTS13-антител. Если уровень анти-ADAMTS13-антител повышен в сочетании с низкой активностью ADAMTS13, лечение препаратом Гливек возобновлять не следует.

Лабораторные тесты

Во время терапии препаратом Гливек необходимо регулярно проводить развернутый анализ крови. Лечение пациентов с ХМЛ препаратом Гливек сопровождалось нейтропенией или тромбоцитопенией. Однако возникновение данных цитопений, по всей вероятности, связано с фазой заболевания, от которого проводится лечение, и они чаще наблюдались у пациентов в фазе акселерации или бластного криза ХМЛ по сравнению с пациентами в хронической фазе ХМЛ. Можно прервать лечение препаратом Гливек или снизить дозу, согласно рекомендациям, в разделе 4.2.

У пациентов, получающих препарат Гливек, необходимо регулярно контролировать функцию печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

У пациентов с нарушением функции почек содержание иматиниба в плазме крови кажется выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, вероятно, по причине повышенного уровня альфа-кислого гликопротеина (AGP) в плазме, являющегося белком, связывающим иматиниб, у таких пациентов. Пациентам с нарушением функции почек необходимо

назначать минимальную начальную дозу. Лечение пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует осуществлять с осторожностью. В случае непереносимости дозу можно снизить (см. разделы 4.2 и 5.2).

Продолжительное лечение с применением иматиниба может быть связано с клинически значимым ухудшением функции почек. Таким образом, до начала лечения иматинибом необходимо оценить функцию почек и осуществлять тщательный мониторинг во время лечения, уделяя особое внимание тем пациентам, у которых выявляются факторы риска нарушения функции почек. Если наблюдается нарушение функции почек, должна быть назначена соответствующая медицинская помощь и лечение в соответствии со стандартными руководствами по лечению.

Пациенты детского возраста

Имеются сообщения о случаях задержки роста у детей и подростков младшего возраста, получающих иматиниб. В ходе обсервационного исследования в двух субпопуляциях детей с ХМЛ, независимо от полового созревания и половой принадлежности, отмечалось статистически значимое снижение (неизвестной клинической значимости) средних значений роста при стандартном подсчете отклонений через 12 и 24 месяца терапии. Рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих иматиниб (см. раздел 4.8).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Активные вещества, которые могут повышать концентрацию иматиниба в плазме крови

Вещества, ингибирующие действие изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например, такие ингибиторы протеазы, как индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, нелфинавир, боцепревир; азольные фунгициды, включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; некоторые макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин и телитромицин), могут замедлять метаболизм иматиниба и увеличивать его концентрацию. При одновременном приеме иматиниба с разовой дозой кетоконазола (ингибитора CYP3A4) у здоровых добровольцев значительно увеличилась экспозиция иматиниба (средняя C_{max} и AUC иматиниба увеличились на 26% и 40% соответственно). Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении препарата Гливек с ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Активные вещества, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови

Вещества, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенobarбитал, фосфенитоин, примидон или

Hypericum perforatum, известный также как зверобой продырявленный), могут значительно снижать действие препарата Гливек, потенциально увеличивая риск неблагоприятного исхода лечения. Предварительный прием нескольких доз рифампицина 600 мг с последующей разовой дозой 400 мг Гливек привел к снижению $C_{\max}$ и AUC $_{(0-\infty)}$ как минимум на 54% и 74% от соответствующих значений, полученных без предварительного приема рифампицина. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов со злокачественными глиомами, которые получали препарат Гливек во время приема противосудорожных препаратов, индуцирующих ферменты (ПЭПИФ), таких как карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. AUC иматиниба в плазме снизилась на 73% по сравнению с пациентами, не принимавшими ПЭПИФ. Следует избегать сопутствующего приема рифампицина или других сильных индукторов CYP3A4 с иматинибом.

Активные вещества, концентрация которых в плазме крови может изменяться под воздействием препарата Гливек

Иматиниб увеличивает средние значения $C_{\max}$ и AUC симвастатина (субстрата изофермента CYP3A4) в 2 и 3,5 раза соответственно, что указывает на ингибирование изофермента CYP3A4 иматинибом. Таким образом, рекомендуется соблюдать осторожность при применении препарата Гливек вместе с субстратами изофермента CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, альфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Препарат Гливек может увеличивать концентрацию в плазме крови других препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, некоторые ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, т.е. статины и т.д.).

Из-за известного повышенного риска кровотечения в связи с применением иматиниба (например, кровоизлияние), пациенты, которым требуется антикоагулянтная терапия, должны получать низкомолекулярный или стандартный гепарин вместо производных кумарина, таких как варфарин.

In vitro препарат Гливек ингибирует действие изофермента CYP2D6 цитохрома P450 в концентрациях, аналогичных тем, которые влияют на активность CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг два раза в сутки отмечается ингибирующее действие на CYP2D6-опосредованный метаболизм метопролола и увеличение $C_{\max}$ и AUC метопролола примерно на 23% (90% ДИ [1,16 1,30]). При одновременном приеме иматиниба с субстратами CYP2D6 изменение дозы по всей видимости не требуется, однако рекомендуется соблюдать осторожность в отношении субстратов CYP2D6 с узким

терапевтическим диапазоном, таких как метопролол. У пациентов, получающих лечение метопрололом, следует рассмотреть необходимость клинического наблюдения.

In vitro препарат Гливек ингибирует О-глюкуронизацию парацетамола со значением K_i в 58,5 мкмоль/л. Такое ингибирование не наблюдалось *in vivo* после приема препарата Гливек 400 мг и парацетамола 1000 мг. Прием парацетамола и препарата Гливек в более высоких дозах не изучался.

Таким образом, следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз препарата Гливек вместе с парацетамолом.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих левотироксин, содержание левотироксина в плазме крови может снижаться при одновременном приеме препарата Гливек (см. раздел 4.4). В связи с этим рекомендуется соблюдать осторожность. Однако механизм наблюдаемого взаимодействия в настоящее время не изучен.

Имеется клинический опыт комбинированного применения препарата Гливек с химиотерапией у пациентов с Ph+ ОЛЛ (см. раздел 5.1), однако лекарственное взаимодействие иматиниба и химиотерапии хорошо не изучено. Возможно усиление побочных эффектов иматиниба, т.е. гепатотоксичности, миелосупрессии или других, и сообщалось, что одновременный прием с L-аспарагиназой может вызвать повышение гепатотоксичности (см. раздел 4.8). Таким образом, комбинированный прием препарата Гливек требует специальных мер предосторожности.

Иматиниб может потенциально замедлить выведение метотрексата, особенно при использовании метотрексата в высоких дозах ($> 500 \text{ мг/м}^2$). Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Гливек с метотрексатом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста во время терапии препаратом Гливек и в течение не менее 15 дней после прекращения лечения, следует применять эффективные методы контрацепции.

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению иматиниба у беременных женщин. После регистрации препарата сообщалось о случаях самопроизвольных выкидышей и врожденных аномалиях у новорожденных, рожденных у женщин, принимавших препарат Гливек. Между тем, исследования у животных показали токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3), а потенциальный риск для плода неизвестен. Препарат Гливек не следует назначать в период беременности, за исключением случаев

явной необходимости. Если он применяется в период беременности, следует предупредить пациентку о наличии потенциального риска для плода.

Лактация

Имеется ограниченная информация относительно выделения иматиниба в грудное молоко женщины. Исследования с участием двух женщин в период кормления грудью выявило, что иматиниб и его активный метаболит может выделяться в грудное молоко. Соотношение молоко/плазма, исследуемое у единственной пациентки, определялось как 0,5 для иматиниба и 0,9 для метаболита, что позволяет предполагать большее распространение метаболита в молоко. Учитывая общую концентрацию иматиниба и его метаболита, и максимальное суточное потребление молока младенцем, предполагается, что воздействие будет низким (~10% терапевтической дозы). Однако поскольку влияние низких доз иматиниба на новорожденного неизвестно, то женщинам, принимающим иматиниб, следует отказаться от кормления грудью во время лечения и в течение не менее 15 дней после прекращения лечения препаратом Гливек.

Фертильность

В доклинических исследованиях не оказывалось воздействия на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, хотя наблюдалось влияние на репродуктивные параметры (см. раздел 5.3). Исследования пациентов, получающих препарат Гливек, и его воздействия на репродуктивную функцию и гаметогенез не выполнялись. Пациенты, получающие лечение с применением препарата Гливек, которые беспокоятся в отношении его влияния на репродуктивную функцию, должны проконсультироваться со своим врачом.

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

Пациенты должны быть проинформированы, что во время лечения иматинибом они могут испытывать нежелательные реакции, такие как головокружение, нечеткость зрения или сонливость. Таким образом, необходимо рекомендовать проявлять осторожность при управлении транспортным средством или при работе с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

У пациентов с распространенными злокачественными опухолями могут быть многочисленные осложняющие заболевания, что затрудняет оценку причинной связи нежелательных реакций из-за различных симптомов, связанных с основным заболеванием, его прогрессированием и сопутствующим применением многочисленных лекарственных препаратов.

В клинических исследованиях по ХМЛ прекращение приема препарата по причине, связанной с развитием нежелательных реакций, наблюдалось у 2,4% пациентов с впервые выявленным заболеванием, у 4% пациентов в поздней хронической фазе после неэффективной терапии с применением интерферона, у 4% пациентов в фазе акселерации после неэффективной терапии с применением интерферона, и у 5% пациентов с бластным кризом после неэффективной терапии с применением интерферона. При СОЖКТ лечение исследуемым препаратом было прекращено по причине развития нежелательных реакций, связанных с препаратом, у 4% пациентов.

Нежелательные реакции были схожими при всех показаниях, за исключением двух. Наблюдалось больше случаев миелосупрессии у пациентов с ХМЛ, чем с СОЖКТ, что, по всей вероятности, связано с основным заболеванием. В исследовании с участием пациентов с неоперабельной и/или метастатической СОЖКТ, у 7 (5%) пациентов было кровотечение 3/4 степени по оценочной шкале общих критериев токсичности (ОКТ) из ЖКТ (3 пациента) и внутриопухолевое кровотечение (3 пациента) или оба вида кровотечений (1 пациент). Опухоли в ЖКТ могут быть источником кровотечения из ЖКТ (см. раздел 4.4). ЖКТ и опухолевое кровотечение могут быть серьезными, а иногда приводить к летальному исходу. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями ($\geq 10\%$), связанными с применением препарата, в обоих случаях были легкая тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, миалгия, мышечные судороги и сыпь. Поверхностные отеки были распространенным явлением во всех исследованиях и описывались, в первую очередь, как периорбитальный отек или отеки нижних конечностей. Тем не менее, такие отеки редко были тяжелыми и поддавались лечению с применением диуретиков, других поддерживающих мер, или снижением дозы препарата Гливек.

В случае, когда иматиниб комбинировался с высокодозной химиотерапией у пациентов с Rh+ ОЛЛ, наблюдалась преходящая гепатотоксичность в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирубинемии. Учитывая ограниченную базу данных по безопасности, нежелательные явления, сообщенные на сегодняшний день у детей, сопоставимы с известным профилем безопасности у взрослых пациентов с Rh+ ОЛЛ. База данных по безопасности у детей с Rh+ ОЛЛ очень ограничена, при этом не было выявлено новых проблем по безопасности.

Разнообразные нежелательные реакции, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое прибавление в весе с наличием или без поверхностных отеков может обобщенно быть описано как «задержка жидкости». Такие реакции обычно могут лечиться путем временного прекращения применения препарата Гливек и с помощью диуретиков и других соответствующих мер поддерживающего лечения. Тем не менее, некоторые из этих

реакций могут быть серьезными или угрожать жизни, и несколько пациентов с опасным кризом при наличии сочетанных заболеваний в анамнезе, таких как плевральный выпот, сердечная недостаточность с застойными явлениями и почечная недостаточность, умерли. В клинических исследованиях с участием детей не было выявлено особых данных по безопасности.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, сообщаемые более чем в единичном случае, перечислены ниже, в соответствии с системно-органным классом и частотой возникновения. Категории частоты возникновения определяются с применением следующих условий: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в порядке частоты возникновения, сначала наиболее частые.

Нежелательные реакции и частота их возникновения представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Сводная таблица нежелательных реакций

Инфекции и инвазии	
<i>Нечасто:</i>	Опоясывающий герпес, простой герпес, назофарингит, пневмония ¹ , синусит, целлюлит, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекция мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис
<i>Редко:</i>	Грибковая инфекция
<i>Частота неизвестна:</i>	Реактивация вируса гепатита В*
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
<i>Редко:</i>	Синдром лизиса опухоли
<i>Частота неизвестна:</i>	Кровотечение из опухоли/некроз опухоли*
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Частота неизвестна:</i>	Анафилактический шок*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Очень часто:</i>	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Часто:</i>	Панцитопения, фебрильная нейтропения
<i>Нечасто:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, угнетение функции костного мозга, эозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редко:</i>	Гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Часто:</i>	Анорексия
<i>Нечасто:</i>	Гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия

Редко:	Гиперкалиемиия, гипомагниемия
Психические нарушения	
Часто:	Бессонница
Нечасто:	Депрессия, снижение либидо, тревога
Редко:	Состояние спутанности сознания
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Головная боль ²
Часто:	Головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия
Нечасто:	Мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, пояснично-крестцовый радикулит, синдром «беспокойных ног», тремор, геморрагический инсульт
Редко:	Повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва
Частота неизвестна:	Отек головного мозга*
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	Отек век, повышение слезоотделения, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, сухость глаз, нечеткость зрения
Нечасто:	Раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, субконъюнктивальное кровоизлияние, кровоизлияние в сетчатку, блефарит, макулярный отек
Редко:	Катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва
Частота неизвестна:	Кровоизлияние в стекловидное тело*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
Нечасто:	Вестибулярное головокружение, шум в ушах, потеря слуха
Нарушения со стороны сердца	
Нечасто:	Сильное сердцебиение, тахикардия, застойная сердечная недостаточность ³ , отек легких
Редко:	Аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот
Частота неизвестна:	Перикардит*, тампонада сердца*
Нарушения со стороны сосудов⁴	
Часто:	Приливы, кровотечения
Нечасто:	Гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, гипотензия, синдром Рейно
Частота неизвестна:	Тромбоз/эмболия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Часто:	Одышка, носовое кровотечение, кашель
Нечасто:	Плевральный выпот ⁵ , фаринголарингеальная боль, фарингит
Редко:	Плевральная боль в груди, фиброз легких, легочная гипертензия, легочное кровотечение
Частота неизвестна:	Острая респираторная недостаточность ^{11*} , интерстициальное заболевание легких*

Желудочно-кишечные нарушения	
<i>Очень часто:</i>	Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе ⁶
<i>Часто:</i>	Метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит
<i>Нечасто:</i>	Стоматит, язвы ротовой полости, желудочно-кишечное кровотечение ⁷ , отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота с кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редко:</i>	Колит, кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника
<i>Частота неизвестна:</i>	Кишечная непроходимость/обструкция кишечника*, перфорация желудочно-кишечного тракта*, дивертикулит*, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Часто:</i>	Повышение уровня печеночных ферментов
<i>Нечасто:</i>	Гипербилирубинемия, гепатит, желтуха
<i>Редко:</i>	Печеночная недостаточность ⁸ , некроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто:</i>	Периорбитальный отек, дерматит/экзема/сыпь
<i>Часто:</i>	Зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакция светочувствительности
<i>Нечасто:</i>	Пустулезная сыпь, закрытая травма, повышенная потливость, крапивница, экхимоз, повышенная склонность к появлению гематом, гипотрихоз, гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, ломкость ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, гиперпигментация кожи, буллезная сыпь, панникулит ¹²
<i>Редко:</i>	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса — Джонсона, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь (ОГЭПС), пемфигус*
<i>Частота неизвестна:</i>	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии*, лихеноидный кератоз*, красный плоский лишай*, токсический эпидермальный некролиз*, лекарственная сыпь, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (ЛРЭСП)*, псевдопорфирия*
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	
<i>Очень часто:</i>	Мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетная боль, в том числе миалгия ⁹ , артралгия, боль в костях ¹⁰
<i>Часто:</i>	Отечность суставов
<i>Нечасто:</i>	Скованность в суставах и мышцах, остеонекроз*
<i>Редко:</i>	Мышечная слабость, артрит, рабдомиолиз/миопатия
<i>Частота неизвестна:</i>	Задержка роста у детей*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	

<i>Нечасто:</i>	Боль в области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание
<i>Частота неизвестна:</i>	Хроническая почечная недостаточность
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>Нечасто:</i>	Гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки
<i>Редко:</i>	Геморрагическое желтое тело/геморрагическая киста яичника
Общие расстройства и реакции в месте введения	
<i>Очень часто:</i>	Задержка жидкости и отеки, утомляемость
<i>Часто:</i>	Слабость, лихорадка, анасарка, озноб, тремор
<i>Нечасто:</i>	Боль в груди, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Очень часто:</i>	Увеличение массы тела
<i>Часто:</i>	Снижение массы тела
<i>Нечасто:</i>	Повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение щелочной фосфатазы в крови
<i>Редко:</i>	Повышение уровня амилазы в крови

- * Эти типы реакций в основном наблюдались в период пострегистрационного применения препарата Гливек. Сюда включаются отчеты о спонтанных случаях из практики, а также серьезные нежелательные реакции из продолжающихся исследований, программ расширенного доступа, клинико-фармакологических исследований и поисковых исследований в отношении неутвержденных показаний. Поскольку данные реакции сообщаются от популяции неопределенного размера, не всегда возможно надежно оценить их частоту или установить причинную связь с воздействием иматиниба.
- 1 О развитии пневмонии чаще всего сообщалось у пациентов с трансформированным ХМЛ и у пациентов с СОЖКТ.
 - 2 Головная боль наиболее часто наблюдалась среди пациентов, страдающих СОЖКТ.
 - 3 На основании пациенто-лет, нарушения со стороны сердца, в том числе застойная сердечная недостаточность, чаще наблюдались у пациентов с трансформированным ХМЛ, чем у пациентов с ХМЛ в хронической фазе.
 - 4 Ощущение прилива крови чаще всего наблюдалось у пациентов с СОЖКТ, а кровотечения (гематомы, геморагии) — чаще всего у пациентов с СОЖКТ и трансформированным ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС).
 - 5 О плевральном выпоте чаще сообщалось у пациентов с СОЖКТ и у пациентов с трансформированным ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС), чем у пациентов с ХМЛ в хронической фазе.
 - 6/7 Боль в животе и желудочно-кишечное кровотечение чаще всего наблюдались у пациентов с СОЖКТ.
 - 8 Сообщалось о нескольких случаях печеночной недостаточности и некроза печени с

летальным исходом.

- 9 Мышечно-скелетная боль во время лечения иматинибом или после прекращения лечения наблюдалась в пострегистрационный период.
- 10 Мышечно-скелетная боль и связанные с этим реакции чаще наблюдались у пациентов с ХМЛ, чем у пациентов с СОЖКТ.
- 11 Сообщалось о случаях с летальным исходом у пациентов, страдающих заболеваниями на поздней стадии, тяжелыми инфекциями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.
- 12 Включая узловатую эритему

Отклонения от нормы результатов лабораторных тестов

Гематология

При ХМЛ во всех исследованиях систематически обнаруживались цитопении, особенно нейтропения и тромбоцитопения, с более высокой частотой возникновения при высоких дозах ≥ 750 мг (исследование I фазы). Тем не менее, возникновение цитопений также явно зависело от фазы заболевания, частота возникновения нейтропении 3 или 4 степени ($AKH < 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) было в 4–6 раз выше при бластном кризе и в фазу акселерации (59–64% и 44–63% для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с пациентами с впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе (16,7% нейтропении и 8,9% тромбоцитопении). В случае впервые выявленного ХМЛ в хронической фазе наблюдались нейтропения 4 степени ($AKH < 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$), соответственно, у 3,6% и $< 1\%$ пациентов. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении обычно варьировалась в пределах от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Такие явления обычно могут разрешиться либо путем снижения дозы, либо прерыванием лечения с применением препарата Гливек, но в редких случаях могут приводить к полному прекращению лечения. У пациентов детского возраста с ХМЛ наиболее часто наблюдаемыми токсическими явлениями были цитопении 3 или 4 степени, включающие нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Они обычно возникают в течение первых нескольких месяцев терапии.

В исследовании с участием пациентов с неоперабельной и/или метастатической СОЖКТ сообщалось об анемии 3 и 4 степени, соответственно, у 5,4% и 0,7% пациентов, и это могло быть связано с желудочно-кишечным или кровотечением из опухоли по крайней мере у некоторых из этих пациентов. Нейтропения 3 и 4 степени наблюдалась у 7,5% и 2,7% пациентов соответственно, а тромбоцитопения 3 степени — у 0,7% пациентов. Ни у одного пациента не развивалась тромбоцитопения 4 степени. Уменьшение количества лейкоцитов (WBC) и нейтрофилов возникали в основном во время первых шести недель терапии, при

этом в дальнейшем показатели оставались относительно стабильными.

Биохимия

Сильное повышение трансаминаз (< 5%) или билирубина (< 1%) наблюдалось у пациентов с ХМЛ и обычно разрешалось путем снижения дозы или прерыванием лечения (средняя продолжительность таких эпизодов составляла примерно одну неделю). Лечение было полностью прекращено по причине отклонения от нормы лабораторных показателей менее, чем у 1% пациентов с ХМЛ. У 6,8% пациентов с СОЖКТ (исследование B2222) наблюдались 3 или 4 степень повышения АЛТ (аланинаминотрансферазы) и у 4,8% — 3 или 4 степень повышения АСТ (аспартатаминотрансферазы). Повышение билирубина составило меньше 3%.

Отмечались случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности; в некоторых из них исход был летальным, включая одного пациента, который применял высокую дозу парацетамола.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реактивация гепатита В

В связи с применением ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL сообщалось о реактивации вируса гепатита В. В некоторых случаях отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу (см. раздел 4.4).

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03, +7 (499) 578-02-20

Факс: + 7 (495) 698-15-73

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А.Иманова, 13, 4 этаж Телефон: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz, pdlc@dari.kz, vigilance@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА»

Адрес: 0051, Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: naira@pharm.am; vigilance@pharm.am

Сайт: www.pharm.am

Республика Кыргызстан

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044 г. Бишкек, ул. 3-линия, 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт применения доз выше, чем рекомендованная терапевтическая доза, ограничен. Об отдельных случаях передозировки препарата Гливек сообщалось в спонтанных сообщениях и в литературе. В случае передозировки необходимо наблюдать пациента и назначить соответствующее симптоматическое лечение. В целом исход в таких случаях представлял собой «улучшение» или «выздоровление». Сообщалось о следующих явлениях при различных диапазонах доз:

Взрослые пациенты

От 1200 мг до 1600 мг (продолжительность варьируется от 1 до 10 дней): тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отек, припухлость, утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

От 1800 мг до 3200 мг (вплоть до 3200 мг в сутки в течение 6 дней): слабость, миалгия, повышение уровня креатинфосфокиназы, увеличение уровня билирубина, боль в ЖКТ.

6400 мг (разовая доза): в литературе сообщалось о случае пациента, у которого наблюдались тошнота, рвота, боль в животе, лихорадка, отек лица, уменьшение числа нейтрофилов, повышение трансаминаз.

От 8 г до 10 г (разовая доза): сообщалось о рвоте и боли в ЖКТ.

Пациенты детского возраста

У мальчика 3-х лет, принявшего разовую дозу 400 мг, наблюдались рвота, диарея и анорексия, а у другого мальчика 3-х лет, принявшего разовую дозу 980 мг, наблюдались уменьшение числа лейкоцитов и диарея.

Лечение

В случае передозировки необходимо наблюдать пациента и назначить соответствующее поддерживающее лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы. Тирозинкиназы BCR-ABL ингибиторы. Иматиниб.

Код АТХ: L01EA01

Механизм действия

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором протеин-тирозинкиназы, оказывающим сильное ингибирующее воздействие на активность тирозинкиназы (ТК) кластерного региона точечного разрыва Абельсона (Bcr-Abl), а также на несколько рецепторных ТК: Kit, рецептор фактора стволовых клеток (SCF), кодируемый протоонкогеном c-Kit, рецепторы с дискоидиновым доменом (DDR1 и DDR2), рецептор колониестимулирующего фактора (CSF-1R) а также альфа- и бета-рецепторы фактора роста тромбоцитов (PDGFR-alpha и PDGFR-beta). Иматиниб также может ингибировать клеточные реакции, опосредованные активацией данных рецепторных киназ.

Фармакодинамические эффекты

Иматиниб является ингибитором протеинтирозинкиназы, который потенциально ингибирует тирозинкиназу Bcr-Abl *in vitro*, на клеточном уровне и *in vivo*. Данный препарат селективно подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в Bcr-Abl-положительных клеточных линиях, а также в свежих лейкоэмических клетках, полученных от пациентов,

страдающих ХМЛ с филадельфийской хромосомой и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

В условиях *in vivo* у животных моделей с применением Bcr-Abl-положительных опухолевых клеток данный препарат сам по себе проявляет противоопухолевую активность.

Иматиниб также является ингибитором тирозинкиназ рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), PDGF-R, и фактора роста стволовых клеток (SCF), c-Kit, и ингибирует клеточные процессы, опосредованные PDGFR и SCF. В условиях *in vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ), экспрессирующих активирующую мутацию *kit*. В патогенезе МДС/МПЗ, ГЭС и БДФС играет роль нерегулируемая активация рецептора PDGF или Abl протеиновых тирозинкиназ вследствие слияния с различными белками-партнерами или вследствие нерегулируемой выработки PDGF. Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, вызванную вышедшей из-под контроля активностью киназ PDGFR и Abl.

Клинические исследования при хроническом миелоидном лейкозе

Эффективность препарата Гливек основана на частоте общего гематологического и цитогенетического ответа на лечение и на выживаемости без прогрессирования заболевания. За исключением исследований впервые диагностированного ХМЛ в хронической фазе, нет контролируемых исследований, демонстрирующих клиническую пользу, такую как улучшение связанных с заболеванием симптомов или увеличение выживаемости.

Три больших международных открытых неконтролируемых исследования II фазы проводились с участием пациентов с положительным по Филадельфийской хромосоме (Ph+) ХМЛ в фазу прогрессирования заболевания, бластного криза или акселерации, с иными Ph+ лейкозами или с ХМЛ в хронической стадии, но с неэффективным предварительным лечением с применением интерферона-альфа (ИФН). Одно большое открытое многоцентровое международное рандомизированное исследование III фазы проводилось с участием пациентов с впервые диагностированным Ph+ ХМЛ. Дополнительно, дети получали лечение в двух исследованиях I фазы и одном исследовании II фазы.

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

Хроническая фаза, впервые диагностированная: в данном исследовании III фазы с участием взрослых пациентов, сравнивалось лечение с применением либо одного препарата Гливек,

либо с его применением в комбинации с интерфероном-альфа (ИФН) и цитарабином (Ага-С). Пациентам, демонстрировавшим отсутствие ответа (отсутствие полного гематологического ответа (ПГО) через 6 месяцев, увеличение WBC, отсутствие большого цитогенетического ответа (БЦО) через 24 месяца), потерю ответа (потеря ПГО или БЦО) или тяжелую непереносимость лечения разрешалось переходить в группу с альтернативным лечением. В группе с применением препарата Гливек пациенты получали лечение с применением дозы 400 мг в сутки. В группе с ИФН пациенты получали лечение целевой дозой ИФН 5 ММЕ/м²/сутки подкожно в комбинации с подкожным введением Ага-С 20 мг/м²/сутки в течение 10 дней/месяц.

Всего было рандомизировано 1106 пациентов, 553 в каждую группу. Характеристики на исходном уровне между двумя группами были сбалансированы. Средний возраст составил 51 год (диапазон 18–70 лет), 21,9% пациентов были в возрасте ≥ 60 лет. 59% составляли мужчины и 41% — женщины; 89,9% составляли лица европеоидной расы, а 4,7% — темнокожие пациенты. Через семь лет после того, как был включен последний пациент, средняя продолжительность терапии первой линии составляла 82 и 8 месяцев в группах с применением препарата Гливек и ИФН соответственно. Средняя продолжительность терапии второй линии с применением препарата Гливек составила 64 месяца. В целом, у пациентов, получающих Гливек в качестве терапии первой линии, доставляемая средняя суточная доза составляла 406 ± 76 мг. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании является выживаемость без прогрессирования заболевания. Прогрессирование определялось как любое из следующих явлений: прогрессирование до фазы акселерации или бластного криза, смерть, потеря ПГО или БЦО, либо увеличение WBC в случае пациентов, не достигающих ПГО, несмотря на применение соответствующих лекарственных средств. Большой цитогенетический ответ, гематологический ответ, молекулярный ответ (оценка минимального остаточного заболевания), время до фазы акселерации или бластного криза, и выживаемость являются основными вторичными конечными точками. Данные ответа показаны ниже в Таблице 2.

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

(Лучшие показатели частоты ответа)	Гливек n=553	ИФН+Ara-C n=553
Гематологический ответ		
Частота ПГО n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% ДИ]	[94,7%; 97,9%]	[52,4%; 60,8%]

Цитогенетический ответ

Большой ответ n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% ДИ]	[85,7%; 91,1%]	[19,9%; 27,1%]
Полный ЦО n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичный ЦО n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)

Молекулярный ответ**

Большой ответ через 12 месяцев (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Большой ответ через 24 месяца (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Большой ответ через 84 месяца (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* $p < 0,001$; точный критерий Фишера

** проценты молекулярного ответа основаны на доступных образцах

Критерии гематологического ответа (все ответы должны подтверждаться через ≥ 4 недели):

WBC $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $< 450 \times 10^9/\text{л}$, миелоциты+метамиелоциты в крови $< 5\%$, отсутствие бластов и промиелоцитов в крови, базофилы $< 20\%$, отсутствие экстрамедуллярных поражений

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

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

Частота полного гематологического ответа, большого цитогенетического ответа и полного цитогенетического ответа при терапии первой линии оценивалась с помощью метода Каплана-Мейера, для которого отсутствие ответов цензурировалось в дату последнего обследования. При применении такого метода оценочный обобщенный показатель частоты ответов при терапии первой линии с применением препарата Гливек улучшался с 12 месяцев терапии до 84 месяцев терапии следующим образом: ПГО с 96,4% до 98,4% и ПЦО с 69,5% до 87,2% соответственно.

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

Оценочный процент пациентов без прогрессирования заболевания до фазы акселерации или бластного криза через 84 месяца был значительно выше в группе с применением препарата

Гливек по сравнению с группой с применением ИФН (92,5% в сравнении с 85,1%; $p < 0,001$). Ежегодная частота прогрессирования до фазы акселерации или бластного криза снижалась со временем получения лечения, и была меньше 1% в год в четвертый и пятый год. Оценочный процент пациентов с выживанием без прогрессирования заболевания через 84 месяца составил 81,2% в группе с применением препарата Гливек, и 60,6% в контрольной группе ($p < 0,001$). Годовые показатели прогрессирования любого вида при применении препарата Гливек также со временем снижались.

Всего 71 (12,8%) и 85 (15,4%) пациентов умерли в группах с применением препарата Гливек и ИФН+Ara-C соответственно. Через 84 месяца оценочная общая выживаемость составляет 86,4% (83, 90) в сравнении с 83,3% (80, 87) в группах лиц, рандомизированных для применения препарата Гливек и ИФН+Ara-C соответственно ($p=0,073$; логранговый критерий). Эта конечная точка, определяемая временем до наступления события, сильно зависит от высокой степени перехода с терапии ИФН+Ara-C на терапию препаратом Гливек. Влияние лечения препаратом Гливек на выживаемость при впервые диагностированном ХМЛ в хронической фазе дополнительно исследовались в ретроспективном анализе сообщаемых выше данных относительно препарата Гливек с первичными данными другого исследования III фазы с использованием ИФН+Ara-C ($n=325$) при одинаковых режимах. В данном ретроспективном анализе было продемонстрировано превосходство препарата Гливек над ИФН+Ara-C в отношении общей выживаемости ($p < 0,001$); в течение 42 месяцев, умерли 47 (8,5%) пациентов, принимавших препарат Гливек и 63 (19,4%) пациента, принимавших ИФН+Ara-C.

Степень цитогенетического ответа и молекулярного ответа оказывала явное воздействие на отдаленные результаты у пациентов, применяющих Гливек. В то время как примерно 96% (93%) пациентов с ПЦО (ЧЦО) через 12 месяцев не имели прогрессирования до фазы акселерации/бластного криза через 84 месяца, только 81% пациентов без БЦО через 12 месяцев не имели прогрессирования до поздних стадий ХМЛ через 84 месяца (в общем $p < 0,001$; $p=0,25$ между ПЦО и ЧЦО). У пациентов с уменьшением транскриптов Bcr-Abl как минимум на 3 логарифма через 12 месяцев вероятность сохранения отсутствия прогрессирования заболевания до фазы акселерации/бластного криза составляла 99% через 84 месяца. Схожие данные были получены на основании 18-месячного анализа результатов лечения в зависимости от выраженности терапевтического ответа в определенные сроки лечения.

В данном исследовании разрешалось повышение доз с 400 мг в сутки до 600 мг в сутки, затем с 600 мг в сутки до 800 мг в сутки. Через 42 месяца периода последующего наблюдения у 11 пациентов была подтверждена потеря (в течение 4 недель) своего

цитогенетического ответа. Из этих 11 пациентов, у 4 пациентов дозу увеличили до 800 мг в сутки, у 2 из которых вновь был получен цитогенетический ответ (у 1 частично и у 1 полный, в последнем случае также был достигнут и молекулярный ответ), при этом из 7 пациентов, у которых доза не повышалась, только у одного вновь был получен полный цитогенетический ответ. Процент некоторых побочных реакций был выше у 40 пациентов, у которых дозу увеличили до 800 мг в сутки, по сравнению с группой пациентов до увеличения дозы (n=551). Самые частые нежелательные реакции включали кровотечение из желудочно-кишечного тракта, конъюнктивиты и повышение уровня трансаминаз или билирубина. О других нежелательных реакциях сообщалось с более низкой или одинаковой частотой.

Хроническая фаза, неэффективность интерферона: 532 взрослых пациента получали лечение в начальной дозе 400 мг. Пациенты были распределены на три основные категории: отсутствие гематологического ответа (29%), отсутствие цитогенетического ответа (35%) или непереносимость интерферона (36%). Пациенты получали предварительное лечение с применением ИФН в дозах $\geq 25 \times 10^6$ МЕ/неделя в среднем в течение 14 месяцев, и у всех была поздняя хроническая фаза, при среднем времени с момента постановки диагноза в 32 месяца. Первичной переменной эффективности в исследовании являлась степень большого цитогенетического ответа (полный плюс частичный ответ, от 0 до 35% Ph+ метафаз в костном мозге).

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

Фаза акселерации: Было включено 235 взрослых пациентов с заболеванием в фазе акселерации. Первые 77 пациентов начинали лечение с применением дозы 400 мг, впоследствии протокол был изменен с целью разрешить применение более высоких доз, и остальные 158 пациентов начали лечение с применением дозы 600 мг.

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

составляли, соответственно, 22,9 и 42,5 месяцев.

Миелоидный бластный криз: Были включены 260 пациентов с миелоидным бластным кризом. 95 (37%) предварительно получили химиотерапию с целью лечения либо в фазу акселерации, либо бластного криза («пациенты, ранее получавшие лечение»), в то время как 165 (63%) не получали лечения («пациенты, ранее не получавшие лечения»). Первые 37 пациентов начинали лечение с применения дозы 400 мг, впоследствии протокол был изменен с целью разрешить применение более высоких доз, и остальные 223 пациента начали лечение с применения дозы 600 мг.

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

Лимфоидный бластный криз: в исследования I фазы было включено ограниченное число пациентов ($n=10$). Степень гематологического ответа составила 70% при продолжительности 2–3 месяца.

Таблица 3 Исследования ответа у взрослых с ХМЛ

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

¹ **Критерии гематологического ответа (все ответы должны подтверждаться через ≥ 4 недели):**

ПГО: Исследование 0110 [WBC < 10 × 10⁹/л, тромбоциты < 450 × 10⁹/л, миелоциты+матاميелоциты в крови < 5%, отсутствие бластов и промиелоцитов в крови, базофилы < 20%, отсутствие экстрамедуллярных поражений], а также в исследованиях 0102 и 0109 [АКН ≥ 1,5 × 10⁹/л, тромбоциты ≥ 100 × 10⁹/л, отсутствие бластов в крови, бласты КМ < 5% и отсутствие экстрамедуллярного заболевания]

ОПЛ Такие же критерии, как и для ПГО, но АКН ≥ 1 × 10⁹/л и тромбоциты ≥ 20 × 10⁹/л (только 0102 и 0109)

ВХФ бласты КМ и ПК < 15%, бласты + промиелоциты в КМ и ПК < 30%, базофилы в ПК < 20%, отсутствие экстрамедуллярного заболевания, за исключением селезенки и печени (только для 0102 и 0109).

КМ = костный мозг, ПК = периферическая кровь

² **Критерии цитогенетического ответа:**

Большой ответ объединяет полный и частичный ответ: полный (0% Ph+ метафаз), частичный (1–35%)

³ Полный цитогенетический ответ, подтвержденный вторым цитогенетическим анализом костного мозга, выполненным как минимум через один месяц после первичного исследования костного мозга.

Пациенты детского возраста: В исследование с повышением дозы I фазы было включено всего 26 пациентов детского возраста < 18 лет с наличием либо ХМЛ в хронической фазе

(n=11), либо ХМЛ с бластным кризом, либо Ph⁺ острого лейкоза (n=15). Это была группа пациентов, ранее получавших интенсивное лечение, поскольку 46% ранее получили ТКМ, а 73% — многокомпонентную химиотерапию. Пациенты получали лечение с применением препарата Гливек в дозах 260 мг/м²/сутки (n=5), 340 мг/м²/сутки (n=9), 440 мг/м²/сутки (n=7) и 570 мг/м²/сутки (n=5). Из 9 пациентов с ХМЛ в хронической фазе и с имеющимися цитогенетическими данными, у 4 (44%) и у 3 (33%) был достигнут полный и частичный цитогенетический ответ соответственно, с показателем БЦО в 77%.

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

Клинические исследования при Ph⁺ ОЛЛ

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

заболеванием был лучший результат в отношении продолжительности ремиссии ($p=0,01$) и выживаемости без заболевания ($p=0,02$).

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

Таблица 4 Режим химиотерапии, применявшийся в комбинации с иматинибом

Исследование	
ADE10	
Предварительная фаза	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; CP 200 мг/м ² в/в, дни 3, 4, 5; MTX 12 мг интратекально, день 1
Индукция ремиссии	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 6-7, 13-16; VCR 1 мг в/в, дни 7, 14; IDA 8 мг/м ² внутривенно, (0,5 ч), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 мг/м ² в/в, (1 ч) день 1; Ara-C 60 мг/м ² в/в, дни 22-25, 29-32
Консолидирующая терапия I, III, V	MTX 500 мг/м ² в/в (24 ч), дни 1, 15; 6-MP 25 мг/м ² перорально, дни 1-20
Консолидирующая терапия II, IV	Ara-C 75 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-5; VM26 60 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-5
Исследование	
AAU02	
Индукционная терапия (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубин 30 мг/м ² в/в, дни 1-3, 15-16; VCR общая доза 2 мг в/в, дни 1, 8, 15, 22; CP 750 мг/м ² в/в, дни 1, 8; Преднизолон 60 мг/м ² перорально, дни 1-7, 15-21; IDA 9 мг/м ² перорально, дни 1-28; MTX 15 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22; Метилпреднизолон 40 мг интратекально, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (<i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1000 мг/м ² /12 ч в/в (3 ч), дни 1-4; Митоксантрон 10 мг/м ² в/в, дни 3-5; MTX 15 мг интратекально, день 1; Метилпреднизолон 40 мг интратекально, день 1

Исследование ADE04

Предварительная фаза	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; CP 200 мг /м ² в/в, дни 3-5; MTX 15 мг интратекально, день 1
Индукционная терапия I	DEX 10 мг/м ² перорально, дни 1-5; VCR 2 мг в/в, дни 6, 13, 20; Даунорубин 45 мг/м ² в/в, дни 6-7, 13-14
Индукционная терапия II	CP 1 г/м ² в/в (1 ч), дни 26, 46; Ara-C 75 мг/м ² в/в (1 ч), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 мг /м ² перорально, дни 26-46
Консолидирующая терапия	DEX 10 мг /м ² перорально, дни 1-5; Виндезин 3 мг/м ² в/в, день 1; MTX 1,5 г/м ² в/в (24 ч), день 1; Этопозид 250 мг/м ² в/в (1 ч), дни 4-5; Ara-C 2 x 2 г/м ² в/в (3 ч, каждые 12 ч), день 5

Исследование AJR01

Индукционная терапия	CP 1,2 г/м ² в/в (3 ч), день 1; Даунорубин 60 мг/м ² в/в (1 ч), дни 1-3; Винкристин 1,3 мг/м ² в/в, дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 мг/м ² /сутки перорально
Консолидирующая терапия	Альтернативный курс химиотерапии: высокодозная химиотерапия с применением MTX 1 г/м ² в/в (24 ч), день 1, и Ara-C 2 г/м ² в/в (каждые 12 ч), дни 2-3, в течение 4 циклов
Поддерживающее лечение	VCR 1,3 г/м ² в/в, день 1; Преднизолон 60 мг/м ² перорально, дни 1-5

Исследование AUS01

Индукционно-консолидирующая терапия	Режим гипер-CVAD: CP 300 мг /м ² в/в, (3 ч, каждые 12 ч), дни 1-3; Винкристин 2 мг в/в, дни 4, 11; Доксорубин 50 мг/м ² в/в (24 ч), день 4; DEX 40 мг/день в дни 1-4 и 11-14, чередуется с применением MTX 1 г/м ² в/в (24 ч), день 1, Ara-C 1 г/м ² в/в (2 ч, каждые 12 ч), дни 2-3 (всего 8 курсов)
Поддерживающее лечение	VCR 2 мг в/в каждый месяц в течение 13 месяцев; Преднизолон 200 мг перорально, 5 дней в месяц в течение 13 месяцев

Все режимы лечения включают применение стероидов для профилактики поражения ЦНС.

Ara-C: цитозина арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин VM26: тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубин; в/в: внутривенно

Пациенты детского возраста: В исследовании I2301, в открытое многоцентровое нерандомизированное исследование с последовательными когортами III фазы всего было

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

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

Консолидирующий блок 1 (3 недели)	VP-16 (100 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 г/м ² /сутки, в/в): дни 1-5 MESNA (360 мг/м ² /доза каждые 3 ч, x 8 доз/сутки, в/в): дни 1-5 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 6-15 или до достижения уровня АКН > 1500 после максимального снижения Метотрексат и/т (скорректированный по возрасту): ТОЛЬКО в день 1 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 8, 15
Консолидирующий блок 2 (3 недели)	Метотрексат (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): день 1 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: Дни 2 и 3 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): день 1 ARA-C (3 г/м ² /доза каждые 12 ч x 4, в/в): дни 2 и 3 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 4-13 или до достижения уровня АКН > 1500 после максимального снижения

Блок повторной индукции 1 (3 недели)	VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 мг/м ² /сутки болюсно, в/в): дни 1 и 2 CPM (250 мг/м ² /доза каждые 12 ч x 4 дозы, в/в): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 МЕд./м ² , в/м): день 4 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 5-14 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 15 DEX (6 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-7 и 15-21
Блок интенсификации 1 (9 недель)	Метотрексат (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): дни 1 и 15 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: Дни 2, 3, 16 и 17 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22 VP-16 (100 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 CPM (300 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 MESNA (150 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 G-CSF (5 пг/кг, п/к.): дни 27-36 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения ARA-C (3 г/м ² , каждые 12 ч, в/в): дни 43, 44 L-ASP (6000 МЕд./м ² , в/м): день 44
Блок повторной индукции 2 (3 недели)	VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 мг/м ² /сутки болюсно, в/в): дни 1 и 2 CPM (250 мг/м ² /доза каждые 12 ч x 4 дозы, в/в): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 МЕд./м ² , в/м): день 4 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 5-14 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 15 DEX (6 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-7 и 15-21
Блок интенсификации 2 (9 недель)	Метотрексат (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): дни 1 и 15 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: дни 2, 3, 16 и 17 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22 VP-16 (100 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 CPM (300 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 MESNA (150 мг/м ² /сутки, в/в): дни 22-26 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 27-36 или до достижения уровня АКН> 1500 после максимального снижения ARA-C (3 г/м ² , каждые 12 ч, в/в): дни 43, 44 L-ASP (6000 МЕд./м ² , в/м): день 44

Поддерживающее лечение (8-недельные циклы) Циклы 1–4	MTX (5 г/м ² в течение 24 часов, в/в): день 1 Лейковорин (75 мг/м ² на 36 час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 ч x 6 доз) iii: дни 2 и 3 Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1, 29 VCR (1,5 мг/м ² , в/в): дни 1, 29 DEX (6 мг/м ² /сутки п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м ² /сутки, п/о): дни 8-28 Метотрексат (20 мг/м ² /неделя, п/о): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 мг/м ² , в/в): дни 29-33 CPM (300 мг/м ² , в/в): дни 29-33 MESNA в/в, дни 29-33 G-CSF (5 мкг/кг, п/к): дни 34-43
Поддерживающее лечение (8-недельные циклы) Цикл 5	Краниальное облучение (только блок 5) 12 Гр в 8 фракциях для всех пациентов, имеющих при постановке диагноза поражения центральной нервной системы ЦНС1 и ЦНС2 18 Гр в 10 фракциях для всех пациентов, имеющих ЦНС3 при постановке диагноза VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 29 DEX (6 мг/м ² /день, п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м ² /сутки, п/о): дни 11-56 (Приостановка применения 6-MP в течение 6-10 дней краниального облучения, начинающегося в день 1 цикла 5. Начало применения 6-MP в 1-й день после завершения краниального облучения.) Метотрексат (20 мг/м ² /неделя, п/о): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддерживающее лечение (8-недельные циклы) Циклы 6-12	VCR (1,5 мг/м ² /сутки, в/в): дни 1, 29 DEX (6 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 мг/м ² /сутки, п/о): дни 1-56 Метотрексат (20 мг/м ² /неделя, п/о): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

Исследование AIT07 являлось многоцентровым открытым рандомизированным исследованием II/III фазы, которое включало 128 пациентов (возраст от 1 до < 18 лет), получавших лечение с применением иматиниба в комбинации с химиотерапией. По всей видимости, данные безопасности этого исследования соответствуют профилю безопасности иматиниба у пациентов с Ph+ ОЛЛ.

Рецидивирующий/резистентный Ph+ ОЛЛ: Когда иматиниб применялся в виде монотерапии у пациентов с рецидивирующим/резистентным Ph+ ОЛЛ, у 53 из 411 пациентов, оцениваемых в отношении ответа на лечение, это привело к показателю частоты гематологического ответа в 30% (полный ответ — 9%) и частоте большого цитогенетического ответа в 23%. (Стоит отметить, что из 411 пациентов, 353 получали лечение по программе расширенного доступа без сбора данных первичного иммунного ответа.) Среднее время до прогрессирования в общей популяции из 411 пациентов с рецидивирующим/резистентным Ph+ ОЛЛ колебалось в пределах от 2,6 до 3,1 месяцев, а средний показатель общей выживаемости у 401 оцениваемых пациентов находился в диапазоне от 4,9 до 9 месяцев. Данные были схожи, когда анализировались повторно с учетом пациентов только в возрасте 55 лет или старше.

Клинические исследования при МДС/МПЗ

Опыт применения препарата Гливек по таким показаниям очень ограничен, и основывается на частоте гематологического и цитогенетического ответа. Нет контролируемых исследований, демонстрирующих клиническую пользу или увеличение выживаемости. Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось для исследования действия препарата Гливек у различных популяций пациентов, страдающих угрожающими жизни заболеваниями, связанными с протеин-тирозинкиназами PDGFR, Abl или Kit. Данное исследование включало 7 пациентов с МДС/МПЗ, которые получали лечение с применением препарата Гливек в дозе 400 мг в сутки. У трех пациентов наблюдался полный гематологический ответ (ПГО), и у одного пациента был частичный гематологический ответ (ЧГО). На момент исходного анализа у трех из четырех пациентов с выявленными генными перестройками PDGFR развился гематологический ответ (2 ПГО и 1 ЧГО). Возраст этих пациентов варьировался от 20 до 72 лет.

Регистр наблюдения (исследование L2401) велся для сбора данных по безопасности и эффективности при длительном применении у пациентов, страдающих миелопролиферативными неоплазиями с перестройкой PDGFR-β, которые получали лечение препаратом Гливек. 23 пациента, включенные в этот регистр, получали препарат Гливек в средней суточной дозе 264 мг (диапазон: от 100 до 400 мг) при средней продолжительности 7,2 года (диапазон от 0,1 до 12,7 лет). По причине наблюдательного характера данного регистра имелись данные гематологической, цитогенетической и молекулярной оценки, соответственно, для 22, 9 и 17 из 23 включенных в регистр пациентов. Исходя из осторожного предположения, что пациенты с отсутствующими данными являлись пациентами с отсутствием ответа на лечение, ПГО наблюдался у 20/23

(87%) пациентов, ПЦО — у 9/23 (39,1%) пациентов, а МО — у 11/23 (47,8%) пациентов соответственно. Если частоту ответа рассчитать у пациентов с как минимум одной достоверной оценкой, частота ответа для ПГО, ПЦО и МО составляла, соответственно, 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

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

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

Клинические исследования при ГЭС

Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось для исследования действия препарата Гливек у различных популяций пациентов, страдающих угрожающими жизни заболеваниями, связанными с протеин-тирозинкиназами PDGFR, Abl или Kit. В данном исследовании 14 пациентов с ГЭС получали лечение с применением препарата Гливек в дозах от 100 мг до 1000 мг в сутки. Еще 162 пациента с ГЭС, о которых сообщалось в 35 опубликованных клинических случаях

и исследовании серии случаев, получали препарат Гливек в дозах от 75 мг до 800 мг в сутки.

Цитогенетические нарушения наблюдались у 117 из общего числа в 176 пациентов. У 61 из этих 117 пациентов была выявлена гибридная киназа FIP1L1-PDGFRa. В 3 других опубликованных сообщениях были данные, что еще у четырех пациентов с ГЭС были выявлены FIP1L1-PDGFRa-положительные реакции. У всех 65 пациентов с положительной гибридной киназой FIP1L1-PDGFRa был достигнут ПГО, сохранявшийся в течение месяцев (диапазон от 1+ до 44+ месяцев был оценен на момент отчета). Как сообщалось в последней публикации, у 21 из этих 65 пациентов была достигнута полная молекулярная ремиссия при среднем периоде последующего наблюдения в 28 месяцев (диапазон 13-67 месяцев). Возраст этих пациентов варьировался от 25 до 72 лет. Вдобавок в описаниях случаев исследователи сообщали об улучшении симптоматики и других нарушенных функций органов. Сообщалось об улучшениях со стороны сердца, нервной системы, кожи/подкожных тканей, дыхательной системы/органов грудной клетки/средостения, костно-мышечной системы/соединительных тканей/сосудов и желудочно-кишечного тракта.

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

Клинические исследования при неоперабельной и/или метастатической СОЖКТ

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

Первичное подтверждение эффективности основывалось на частоте объективных ответов.

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

Таблица 6 Самый лучший ответ опухоли в исследовании STIB2222 (СОЖКТ)

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

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

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

Клинические исследования при адъювантной терапии СОЖКТ

В адъювантных условиях препарат Гливек исследовался в многоцентровом двойном слепом

продолжительном плацебо-контролируемом исследовании III фазы (Z9001) с участием 773 пациентов. Возраст этих пациентов варьировался от 18 до 91 года. Были включены пациенты, у которых имелся гистологический диагноз первичной СОЖКТ, экспрессирующей белок Kit в соответствии с иммунохимическим анализом, и размером опухоли ≥ 3 см по максимальному измерению, с общим тотальным удалением первичной СОЖКТ в период 1470 дней до регистрации. После удаления первичной СОЖКТ пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: применение препарата Гливек в дозе 400 мг/сутки или соответствующего плацебо в течение одного года.

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

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

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

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

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

* Весь период последующего наблюдения; НО – не оцениваемо

Второе многоцентровое открытое исследование III фазы (SSG XVIII/AIO) сравнивало лечение препаратом Гливек в дозе 400 мг/сутки в течение 12 месяцев с лечением в течение 36 месяцев пациентов после хирургического удаления СОЖКТ и наличием одного из следующих факторов: диаметр опухоли > 5 см и митотический индекс > 5/50 в поле зрения при большом увеличении (ПЗБУ); или диаметр опухоли > 10 см и любой митотический индекс, или опухоль любого размера с митотическим индексом > 10/50 ПЗБУ, или опухоли с проникновением в брюшную полость. Всего было 397 пациентов, давших согласие на участие в исследовании и рандомизированных (199 пациентов в группе с лечением в течение 12 месяцев и 198 пациентов в группе с лечением в течение 36 месяцев), средний возраст составил 61 год (диапазон от 22 до 84 лет). Средний период

последующего наблюдения составил 54 месяца (с даты рандомизации до даты прекращения сбора данных), с общим периодом в 83 месяца между рандомизацией первого пациента и датой прекращения сбора данных.

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

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

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

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

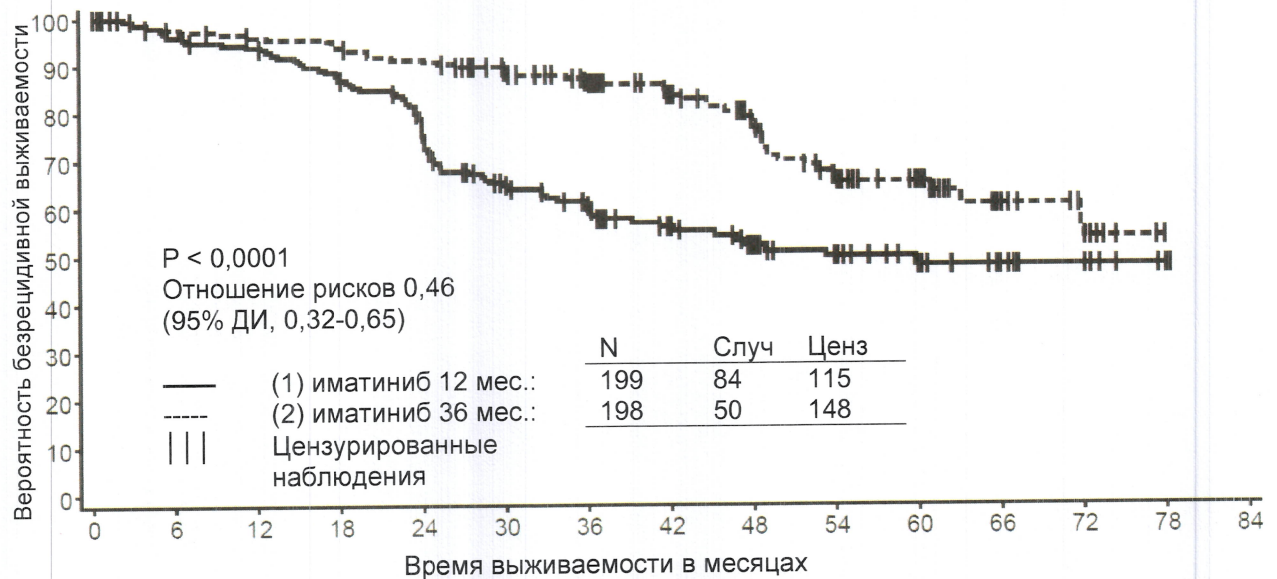
Общее количество случаев смерти составило 25 для группы с 12-месячным периодом лечения и 12 для группы с 36-месячным периодом лечения.

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

Таблица 8 Лечение препаратом Гливек в течение 12 и 36 месяцев (исследование SSGXVIII/AIO)

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

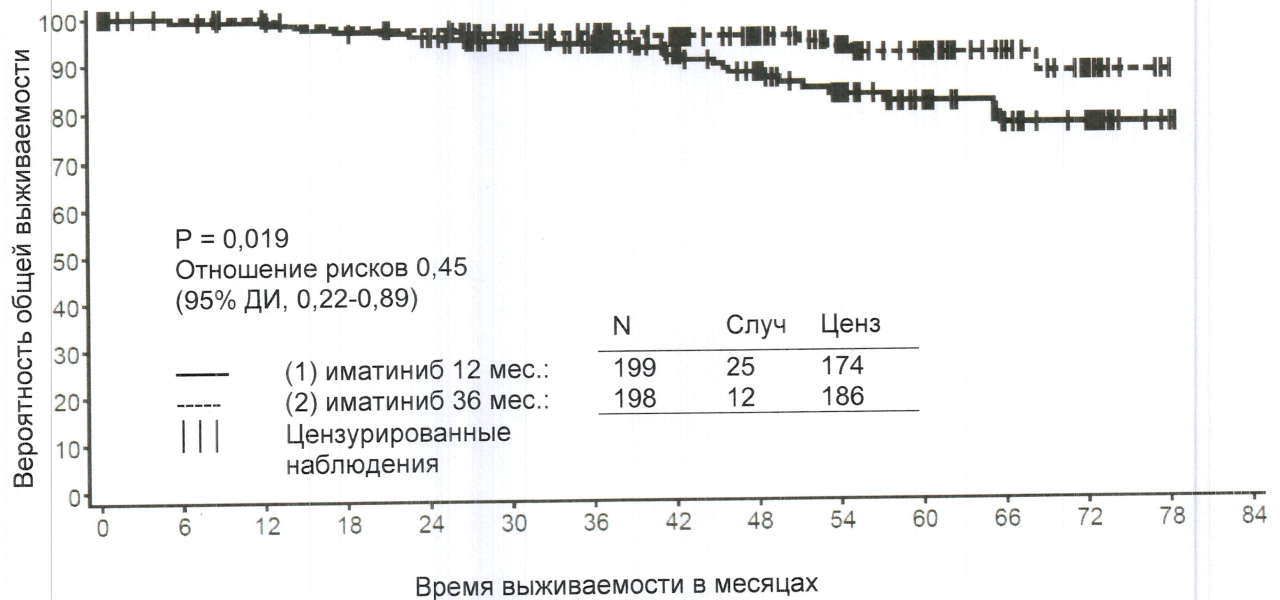
Рисунок 1 Оценка первичной конечной точки безрецидивной выживаемости по методу Каплана-Мейера (популяция ITT)



С повышенным риском: Случаи

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

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



С повышенным риском: Случаи

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Контролируемые исследования с участием пациентов детского возраста с с-Kit

положительной СОЖКТ отсутствуют. В 7 публикациях сообщалось о 17 (семнадцати) пациентах с СОЖКТ (с наличием или без мутаций Kit и PDGFR). Возраст этих пациентов варьировался от 8 до 18 лет, и иматиниб применялся в адъювантных и метастатических условиях в дозах в диапазоне от 300 до 800 мг в сутки. У большинства пациентов детского возраста, получавших лечение при СОЖКТ, отсутствовали данные, подтверждающие мутации c-kit или PDGFR, что могло привести к смешанным клиническим результатам.

Клинические исследования при БДФС

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

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

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика препарата Гливек

Фармакокинетика препарата Гливек изучена в диапазоне доз от 25 до 1000 мг. Фармакокинетические профили в плазме были изучены в 1-й день, а также на 7-й или 28-й

день, т.е. когда была достигнута равновесная концентрация в плазме крови.

Абсорбция

Средняя абсолютная биодоступность иматиниба составляет 98%. После принятия пероральной дозы наблюдалась высокая вариативность среди пациентов по уровням площади под кривой «концентрация–время» (AUC) иматиниба в плазме. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, скорость всасывания иматиниба была минимально снижена (11% снижение показателя $C_{\max}$ и удлинение показателя $t_{\max}$ на 1,5 ч), вместе с небольшим снижением AUC (7,4%). Влияние предшествующей хирургического вмешательства на органы желудочно-кишечного тракта на всасывание препарата не исследовалось.

Распределение

На основании экспериментов *in vitro* при клинически значимых концентрациях иматиниба связывание с белками плазмы крови составляло около 95%, главным образом с альбумином и альфа-кислыми гликопротеинами, в незначительной степени с липопротеинами.

Биотрансформация

Основным циркулирующим метаболитом у людей является N-деметилованное производное пиперазина, демонстрирующее *in vitro* активность, схожую с исходным препаратом. AUC данного метаболита в плазме составила только 16% от значения AUC иматиниба. Связь с белками плазмы N-деметилованного метаболита сходна со связью исходного препарата.

Иматиниб и N-деметилованный метаболит вместе охватывали примерно 65% циркулирующей радиоактивности ($AUC_{(0-48h)}$). Остальная циркулирующая радиоактивность включала ряд второстепенных метаболитов.

Результаты *in vitro* показали, что CYP3A4 являлся основным человеческим ферментом цитохрома P450, катализирующим биотрансформацию иматиниба. Из группы потенциальных сопутствующих препаратов (ацетаминофен, ацикловир, аллопуринол, амфотерицин, цитарабин, эритромицин, флуконазол, гидроксимочевина, норфллоксацин, пенициллин V), только эритромицин (ИК50 50 мкМ) и флуконазол (ИК50 118 мкМ) продемонстрировали ингибирование метаболизма иматиниба, которое может иметь клиническое значение.

Было показано, что *in vitro* иматиниб является конкурентным ингибитором маркерных субстратов для CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Значения K_i в отношении микросом печени человека составляли 27, 7,5 и 7,9 мкмоль/л соответственно. Максимальные концентрации иматиниба в плазме у пациентов составляют 2–4 мкмоль/л, следовательно, возможно ингибирование опосредованного CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизма сопутствующих

лекарственных препаратов. Иматиниб не препятствует биотрансформации 5-флуороурацила, но ингибирует метаболизм паклитаксела в результате конкурентного ингибирования CYP2C8 ($K_i = 34,7 \text{ мкМ}$). Это значение K_i намного выше, чем предполагаемые уровни иматиниба в плазме крови у пациентов, следовательно, не предполагается никакого взаимодействия при сопутствующем применении 5-флуороурацила либо паклитаксела и иматиниба.

Элиминация

На основании обнаружения сложных веществ после перорального применения, меченного радиоактивным изотопом ^{14}C иматиниба, около 81% дозы выводилось в течение 7 дней с калом (68% дозы) и мочой (13% дозы). В неизменном виде выводится около 25% дозы иматиниба (5% — с мочой и 20% — с калом), остальное количество препарата выводилось в виде метаболитов.

Фармакокинетика в плазме

После перорального приема у здоровых добровольцев показатель $t_{1/2}$ составлял приблизительно 18 ч, что предполагает приемлемость приема дозы один раз в сутки. После перорального применения увеличение средней AUC при увеличении дозы имело линейный и дозопропорциональный характер в пределах диапазона доз иматиниба от 25 до 1000 мг. Не отмечалось изменения в кинетике иматиниба при повторных дозах, и кумуляция была в 1,5–2,5 раза больше в равновесном состоянии, когда доза принималась один раз в сутки.

Фармакокинетика у пациентов с СОЖКТ

У пациентов с СОЖКТ действие в равновесном состоянии было в 1,5 раза выше, чем наблюдаемое у пациентов с ХМЛ при такой же дозе (400 мг в сутки). На основании предварительного популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с СОЖКТ, были выявлены три переменные (альбумин, WBC и билирубин), которые имели статистически значимую взаимосвязь с фармакокинетикой иматиниба. Пониженные значения альбумина приводили к снижению клиренса (CL/f); и более высокие уровни WBC приводили к снижению CL/f . Тем не менее, эти связи не были достаточно выражены, чтобы служить основанием для корректировки доз. В этой популяции пациентов наличие метастазов в печени потенциально может приводить к печеночной недостаточности и снижению метаболизма.

Популяционная фармакокинетика

На основе анализа популяционной фармакокинетике у пациентов с ХМЛ отмечалось незначительное влияние возраста на объем распределения (повышение на 12% у пациентов старше 65 лет). Данное изменение не рассматривается в качестве клинически значимого.

Влияние массы тела на клиренс иматиниба таково, что для пациентов весом 50 кг средний ожидаемый клиренс составляет 8,5 л/ч, а для пациентов весом 100 кг клиренс повысится до 11,8 л/ч. Данные изменения не считаются достаточными для корректировки дозы в расчете на килограмм массы тела. Влияние пола на кинетику иматиниба отсутствует.

Нарушение функций органов

Иматиниб и его метаболиты не выводятся почками в значительной степени. У пациентов с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени отмечается более высокое содержание иматиниба в плазме крови по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Повышение происходит примерно в 1,5–2 раза, что соответствует повышению кислого гликопротеина (AGP), с которым сильно связывается иматиниб, в плазме в 1,5 раза. Клиренс свободного вещества для иматиниба вероятно схож у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией почек, поскольку почечная экскреция представляет собой лишь вспомогательный путь выведения иматиниба (см. разделы 4.2 и 4.4).

Несмотря на то, что результаты анализа фармакокинетики показали наличие значительной вариабельности между пациентами, среднее воздействие иматиниба у пациентов с различной степенью нарушения функции печени не возрастало по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (см. разделы 4.2, 4.4 и 4.8).

Дети

В исследованиях I и II фазы у детей иматиниб при приеме внутрь быстро всасывался, как и у взрослых пациентов. При применении доз 260 и 340 мг/м²/сутки у детей было достигнуто такое же действие, как при применении, соответственно, доз 400 и 600 мг у взрослых пациентов. Сравнение AUC₍₀₋₂₄₎ на 8 день и на 1 день при применении дозы 340 мг/м²/сутки выявило 1,7-кратное накопление препарата после многократного приема один раз в сутки.

На основании объединенного популяционного фармакокинетического анализа у пациентов детского возраста с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph+ ОЛЛ или другими гематологическими заболеваниями, подлежащими терапии иматинибом) отмечалось повышение клиренса иматиниба с увеличением площади поверхности тела (ППТ). После корректировки с учетом влияния ППТ другие демографические показатели, такие как возраст, масса тела и индекс массы тела, не оказывали клинически значимого влияния на действие иматиниба. Анализ подтвердил, что действие иматиниба у детей, получающих 260 мг/м² один раз в сутки (не превышая дозу в 400 мг один раз в сутки) или 340 мг/м² один раз в сутки (не превышая дозу в 600 мг один раз в сутки), было схожим с действием у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозе 400 мг или 600 мг один раз в сутки.

5.3. Фармакокинетические свойства

Доклинический профиль безопасности иматиниба оценивался у крыс, собак, обезьян и кроликов.

В ходе исследований токсичности многократных доз обнаружили легкие и умеренные изменения гематологических параметров у крыс, собак и обезьян, сопровождающиеся изменениями в костном мозге у крыс и собак.

У крыс и собак органом-мишенью была печень. У обоих видов наблюдались легкое и умеренное повышение уровней трансаминаз и незначительное снижение уровня холестерина, триглицеридов, общего белка и альбумина. Гистологических изменений в печени у крыс обнаружено не было. У собак, получавших лечение в течение 2 недель, отмечались тяжелые токсические поражения печени, гепатоцеллюлярный некроз, некроз желчного протока и гиперплазия желчного протока.

У обезьян, получавших лечение в течение 2 недель, наблюдались признаки почечной токсичности, очаговая минерализация и расширение почечных канальцев, а также тубулярный нефроз. У некоторых из этих животных отмечался повышенный уровень азота мочевины в крови (BUN) и креатинина. В ходе 13-недельного исследования у крыс, получавших препарат в дозах ≥ 6 мг/кг, отмечалась гиперплазия переходного эпителия почечных сосочков и мочевого пузыря без изменений в параметрах сыворотки и мочи. На фоне длительного лечения иматинибом сообщалось о повышенной частоте оппортунистических инфекций.

В ходе 39-недельного исследования на обезьянах не выявлено NOAEL (доза без развития нежелательных реакций) при введении самой низкой дозы, равной 15 мг/кг, что составляло примерно одну треть от максимальной дозы для человека, равной 800 мг, с учетом поверхности тела. На фоне лечения отмечалось ухудшение подавляемых в обычных условиях малярийных инфекций у данных животных.

Иматиниб не демонстрировал генотоксичный потенциал в ходе анализа бактериальных клеток *in vitro* (тест Эймса), анализа клеток млекопитающих *in vitro* (лимфома мышей) и микроядерного теста *in vitro*. В ходе анализа клеток млекопитающих *in vitro* (яичник китайского хомячка) на кластогенность (хромосомная абберрация) в присутствии системы метаболической активации не обнаружено положительного генотоксического эффекта на фоне применения иматиниба. Два промежуточных продукта производственного процесса, которые также присутствуют в готовом продукте, демонстрируют наличие мутагенеза в ходе теста Эймса. В ходе анализа клеток лимфомы мыши выявлен один из промежуточных продуктов.

В ходе исследования репродуктивной функции у самцов крыс, получавших препарат в дозе

60 мг/кг, что примерно равно максимальной клинической дозе 800 мг/сутки, с учетом площади поверхности тела, в течение 70 дней до спаривания, отмечалось уменьшение массы семенников и эпидидимиса и процента подвижных сперматозоида. При дозах ≤ 20 мг/кг данный эффект не обнаруживали. При введении собакам пероральных доз ≥ 30 мг/кг отмечалось легкое или умеренное снижение сперматогенеза. При введении препарата самкам крыс за 14 дней до спаривания и до гестационного дня 6 не обнаружено воздействия на спаривание или количество беременных самок. При введении препарата в дозе 60 мг/кг у самок крыс отмечалась значительная постимплантационная потеря плода и снижение количества живых плодов. При дозах ≤ 20 мг/кг данный эффект не обнаруживали.

В исследовании пре- и постнатального развития у крыс в группе, получавших 45 мг/кг/сутки, обнаруживали красные выделения из влагалища на 14 день или 15 день гестационного периода. При введении препарата в той же дозе сообщалось об увеличении числа мертворожденного потомства, а также потомства, погибшего в дни 0-4 после родов. У потомства F1, получавшего ту же дозу препарата, отмечалось снижение средней массы тела с рождения до умерщвления подопытного животного по завершении исследования, а также незначительное уменьшение количества крысят в помете по критерию отделения крайней плоти. Не выявлено воздействия на репродуктивную функцию в потомстве F1. При этом при введении препарата в дозе 45 мг/кг/сутки отмечали повышенную резорбцию и меньшее количество жизнеспособных плодов. Уровень, не дающий наблюдаемого эффекта (NOEL), в отношении самок и поколения F1, составил 15 мг/кг/сутки (одна четвертая часть от максимальной человеческой дозы, равной 800 мг).

Иматиниб продемонстрировал тератогенный эффект у крыс, получавших в период органогенеза препарат в дозах ≥ 100 мг/кг, что примерно равно максимальной клинической дозе 800 мг/сутки, с учетом площади поверхности тела. Тератогенные эффекты включали экзенцефалию или энцефалоцеле, отсутствие/меньшее количество фронтальных и отсутствие теменных костей. При дозах ≤ 30 мг/кг данные эффекты не обнаруживали.

В ходе токсикологического исследования на потомстве крыс (дни 10-70 послеродового периода) не выявлено новых органов-мишеней в сравнении с известными органами-мишенями у взрослых крыс. В ходе токсикологического исследования на потомстве крыс отмечалось воздействие на рост, запаздывание сроков открытия влагалища и отделения крайней плоти, которое примерно в 0,3-2 раза превышало среднее воздействие у детей при самой высокой рекомендуемой дозе (340 мг/м²). Более того, у потомства (после окончания грудного вскармливания) отмечалась смертность при воздействии, которое примерно в 2 раза превышало среднее воздействие у детей при самой высокой рекомендуемой дозе (340 мг/м²).

В ходе 2-летнего исследования канцерогенности у крыс на фоне приема иматиниба в дозах 15, 30 и 60 мг/кг/сутки отмечалось статистически значимое снижение продолжительности жизни у самцов, получавших 60 мг/кг/сутки, и самок, получавших ≥ 30 мг/кг/сутки. В ходе гистопатологического исследования мертвого потомства кардиомиопатия (у животных обоих полов), хроническая прогрессирующая нефропатия (самки) и папиллома желез крайней плоти стали основными причинами смерти или причинами для умерщвления. В роли органов-мишеней при развитии неопластического процесса выступили почки, мочевого пузыря, мочеиспускательный канал, железа крайней плоти и клитор, тонкая кишка, паращитовидные железы, надпочечники и безжелезистая зона желудка.

При введении препарата в дозах 30 мг/кг/сутки и выше отмечались папиллома/карцинома железы крайней плоти и клитора. Воздействие в 0,5-3 раза превышало суточное воздействие на человека (с учетом AUC) при 400 мг/сутки или 800 мг/сутки, соответственно, и в 0,4 раза - воздействие на детей (с учетом AUC) при 340 мг/м²/сутки. Уровень NOEL составил 15 мг/кг/сутки. При введении препарата в дозах 60 мг/кг/сутки и выше отмечались папиллома/карцинома почек, папиллома мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, аденокарциномы тонкого кишечника, аденомы паращитовидной железы, доброкачественные и злокачественные медуллярные опухоли надпочечников и папилломы/карциномы безжелезистой зоны желудка. Воздействие примерно в 1,7-1 раз превышало суточное воздействие на человека (с учетом AUC) при 400 мг/сутки или 800 мг/сутки, соответственно, и в 1,2 раза - воздействие на детей (с учетом AUC) при 340 мг/м²/сутки. Уровень NOEL составил 30 мг/кг/сутки.

Пока не уточнили механизм и значимость данных, полученных в ходе исследований канцерогенности на крысах, для человека.

Неопухолевыми поражениями, не выявленными в ходе проведенных ранее доклинических исследований, были поражения сердечно-сосудистой системы, поджелудочной железы, эндокринных органов и зубов. Наиболее важные изменения включали гипертрофию и дилатацию камер сердца, что привело к возникновению признаков сердечной недостаточности у некоторых животных.

Действующее вещество иматиниб продемонстрировало наличие экологического риска для организмов, обитающих в осадочных отложениях.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кросповидон

Гипромеллоза

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Оболочка таблетки:

Железа (III) оксид желтый (E172)

Железа (III) оксид красный (E172)

Полиэтиленгликоль 4000/ макрогол 4000

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке для защиты от влажности при температуре не выше 30 °C (для дозировки 100 мг).

В оригинальной упаковке для защиты от влажности при температуре не выше 25 °C (для дозировки 400 мг).

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлорид/полиэтилен/поливинилиденхлоридной (PVC/PE/PVDC) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 6 контурных упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (для дозировки 100 мг).

По 3 контурных упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (для дозировки 400 мг).

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.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном

порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70.

факс (495) 967 12 68.

эл. почта: drug.safety_russia@novartis.com

Республика Казахстан

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Армения

ООО «АСТЕРИА»,

0051 г. Ереван, ул. Наири Зарян, 72/3

тел.: +37411519070

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

Республика Кыргызстан

эл. почта: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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

(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0015)

30.01.2026

