

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ИМАТИНИБ-ТЛ, 50 мг, капсулы.
ИМАТИНИБ-ТЛ, 100 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: иматиниб.

ИМАТИНИБ-ТЛ, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг иматиниба (в виде мезилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: азорубин (E122), краситель желтый солнечный закат (E110) (см. раздел 4.4).

ИМАТИНИБ-ТЛ, 100 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

ИМАТИНИБ-ТЛ, 50 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом белого цвета и крышкой оранжевого цвета. Содержимое капсул – от белого до желтого цвета порошок. Допускается коричневатый оттенок.

ИМАТИНИБ-ТЛ, 100 мг, капсулы

Твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом и крышкой желтого цвета. Содержимое капсул – от белого до желтого цвета порошок. Допускается коричневатый оттенок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

- Впервые выявленный хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) с филадельфийской хромосомой (Ph⁺) у взрослых и детей, у которых трансплантация костного мозга (КМ) не рассматривается в качестве терапии первой линии.
- Ph⁺ ХМЛ в хронической фазе после неуспешной терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации либо бластного криза у взрослых и детей.
- Впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) с филадельфийской хромосомой в составе химиотерапии у взрослых пациентов и детей.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph⁺ ОЛЛ (как монотерапия) у взрослых пациентов.
- Гиперэозинофильный синдром (ГЭС), атипичные миелодиспластические синдромы либо миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) или агрессивный системный мастоцитоз, связанный с эозинофилией и активацией рецептора тромбоцитарного

фактора роста (PDGFR) – альфа- или бета-мутациями либо FIP1L1-PDGFR у взрослых пациентов.

- Kit-позитивные (CD117) неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ) у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия после выполнения резекции Kit-позитивной СОЖКТ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 400 мг/сут для взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе. ХМЛ в хронической фазе выявляется тогда, когда параметры соответствуют следующим критериям: бластные клетки в крови и КМ <15 %, базофилы периферической крови <20 %, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$.

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

Рекомендованная доза препарата ИМАТИНИБ-ТЛ для взрослых пациентов в фазе бластного криза составляет 600 мг/сут. Бластный криз определяется как наличие бластных клеток в крови или КМ $\geq 30\%$ либо наличие экстрамедуллярной болезни, отличной от гепатоспленомегалии.

Продолжительность лечения: в клинических исследованиях лечение с применением иматиниба 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 сутки) 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: прогрессирование заболевания (на любой стадии); недостижение удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3 месяцев лечения; недостижение цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; потеря 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 ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 600 мг/сут. При лечении данного заболевания специалисты в области гематологии должны осуществлять контроль терапии на всех этапах лечения.

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

У взрослых пациентов с рецидивирующим или резистентным Ph⁺ ОЛЛ монотерапия с применением иматиниба в дозе 600 мг/сут безопасна, эффективна 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 либо FIP1L1-PDGFR, – рекомендуемая доза препарата ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 400 мг/сут.

Дозировка при агрессивном системном мастоцитозе (СМ)

Рекомендуемая доза препарата ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 400 мг/сут 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/сут рекомендуется пациентам с агрессивным СМ, связанным с эозинофилией, клональным гематологическим заболеванием, связанным со слиянием киназ FIP1L1-PDGFR-альфа. Повышение дозировки со 100 до 400 мг/сут 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 ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 100 мг/сут.

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, пока оно приносит пользу.

Дозировка при СОЖКТ

Рекомендуемая доза препарата ИМАТИНИБ-ТЛ для лечения взрослых пациентов с неоперабельной и/или метастатической СОЖКТ составляет 400 мг/сут.

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 иматиниба 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 ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 400 мг/сут 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 ИМАТИНИБ-ТЛ составляет 800 мг/сут.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Негематологические нежелательные реакции

В случае появления тяжелых негематологических нежелательных реакций лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ 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 (ВГН) или уровня печеночных трансаминаз более чем в 5 раз препарат ИМАТИНИБ-ТЛ следует отменить до снижения концентрации билирубина до уровня, превышающего ВГН менее чем в 1,5 раза, а трансаминаз – менее чем в 2,5 раза. Лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ 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/сут.

Гематологические нежелательные реакции

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

Таблица 1. Корректировка доз при нейтропении и тромбоцитопении

ГЭС (начальная доза 100 мг)	Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$	1. Приостановить лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ в более низкой дозе 300 мг
Дети, страдающие ХМЛ в хронической фазе (в дозе 340 мг/м ²)	АКН $<1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<50 \times 10^9/\text{л}$	1. Приостановить лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ в более низкой дозе 260 мг/м ²
ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза, Ph+ ОЛЛ (начальная доза – 600 мг)	АКН ^a $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия КМ). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, следует снизить дозу препарата ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ 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)	АКН ^a $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $<10 \times 10^9/\text{л}$	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия КМ). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, снизить дозу препарата ИМАТИНИБ-ТЛ до 260 мг/м ² . 3. В случае сохранения цитопении на протяжении 2 недель снизить дозу до 200 мг/м ² . 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и по-прежнему не связана с лейкозом, приостановить лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ 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/м ²
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 ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ в более низкой дозе 400 мг
--	--	---

^a Возникающее как минимум через 1 месяц лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Таблица 2. Классификация нарушений функции печени

Нарушение функции печени	Функциональные печеночные пробы
Легкое	Общий билирубин – 1,5 ВГН Аспаратаминотрансфераза (АСТ) >ВГН (может быть в норме или <ВГН, если общий билирубин >ВГН)
Умеренное	Общий билирубин >1,5–3,0 ВГН АСТ любая
Тяжелое	Общий билирубин >3–10 ВГН АСТ любая

Пациенты с почечной недостаточностью

Пациентам с нарушением функции почек или 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).

Лица пожилого возраста

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, 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 до 570 мг/м² 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: прогрессирование заболевания (на любой стадии); недостижение удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3 месяцев лечения; недостижение цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; потеря 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 Rh+ ОЛЛ

Доза для детей должна основываться на площади поверхности тела (мг/м²). Суточная доза 340 мг/м² рекомендуется для детей с Rh+ 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 Rh+ 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 устанавливались. Имеющиеся в настоящее время опубликованные данные кратко изложены в разделе 5.1, но невозможно дать никаких рекомендаций по дозировке.

Способ применения

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

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например детям, препарат можно принимать в разведенном виде; содержимое капсул разводят в воде или яблочном соке.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Следует с осторожностью принимать иматиниб:

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

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

Особые указания

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

При комбинированном применении препарата ИМАТИНИБ-ТЛ с другими препаратами существует вероятность лекарственного взаимодействия. С осторожностью следует применять препарат ИМАТИНИБ-ТЛ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 иматиниба 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

Иматиниб 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 отмечалось 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. разделы 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 со впервые выявленным ХМЛ, принимающих иматиниб. 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, чтобы после 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, при 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 иматинибу 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 ИМАТИНИБ-ТЛ.

Синдром лизиса опухоли

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

Реактивация гепатита В

У пациентов – носителей вируса гепатита В (ВГВ) возможна его реактивация после приема ингибиторов тирозинкиназы кластерного региона точечного разрыва Абельсона (BCR-

ABL). В некоторых случаях отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ всех пациентов следует обследовать на наличие ВГВ. Следует проконсультироваться у гепатолога и специалиста по лечению инфекционного гепатита В перед началом терапии при получении положительного результата серологического тестирования (в том числе при активном инфекционном процессе), а также при положительном результате анализа на инфекцию ВГВ во время лечения. Состояние пациента – носителя ВГВ при необходимости лечения препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ 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 было ассоциировано с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА), в частности есть единичные сообщения о случаях возникновения ТМА при применении иматиниба (см. раздел 4.8). Если у пациента, получающего препарат ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 ИМАТИНИБ-ТЛ возобновлять не следует.

Лабораторные тесты

Во время терапии препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ необходимо регулярно проводить развернутый анализ крови. Лечение пациентов с ХМЛ иматинибом 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 ИМАТИНИБ-ТЛ или снизить дозу, согласно рекомендациям из раздела 4.2.

У пациентов, получающих препарат ИМАТИНИБ-ТЛ, 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.

Вспомогательные вещества

Препарат ИМАТИНИБ-ТЛ, 50 мг, капсулы, содержит азорубин (E122) и краситель желтый солнечный закат (E110), данные вещества могут вызывать аллергические реакции.

Препарат ИМАТИНИБ-ТЛ, 50 мг, капсулы, содержит красители, которые могут оказывать отрицательное влияние на активность и внимание детей.

Дети

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, телапревир, 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 максимальная концентрация (C_{max}) и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) иматиниба увеличились на 26 и 40 % соответственно). Необходимо соблюдать осторожность при сочетанном применении препарата ИМАТИНИБ-ТЛ с ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Активные вещества, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови

Вещества, являющиеся индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известный также как зверобой продырявленный), могут значительно снижать действие препарата ИМАТИНИБ-ТЛ, потенциально увеличивая риск неблагоприятного исхода лечения. Предварительный прием нескольких доз рифампицина по 600 мг с последующей разовой дозой 400 мг иматиниба привел к снижению C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ (за все время) как минимум на 54 и 74 % от соответствующих значений, полученных без предварительного приема рифампицина. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов со злокачественными глиомами, которые получали иматиниб во время приема противоэпилептических 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 совместного приема рифампицина или других сильных индукторов CYP3A4 с иматинибом.

Активные вещества, концентрация которых в плазме крови может изменяться под воздействием препарата ИМАТИНИБ-ТЛ

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 ИМАТИНИБ-ТЛ вместе с субстратами изофермента CYP3A4, имеющими узкий терапевтический диапазон (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Препарат ИМАТИНИБ-ТЛ может увеличивать концентрацию в плазме крови других препаратов, метаболизируемых изоферментом CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, некоторые ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы (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 иматиниб 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 % доверительный интервал (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 иматиниб ингибирует О-глюкуронизацию парацетамола со значением K_i в 58,5 мкмоль/л. Такое ингибирование не наблюдалось *in vivo* после приема иматиниба 400 мг и парацетамола 1000 мг. Прием парацетамола и иматиниба в более высоких дозах не изучался.

Таким образом, следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз препарата ИМАТИНИБ-ТЛ вместе с парацетамолом.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих левотироксин, содержание левотирокина в плазме крови может снижаться при одновременном приеме препарата ИМАТИНИБ-ТЛ (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 иматиниба с химиотерапией у пациентов с Rh+ 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 ИМАТИНИБ-ТЛ требует специальных мер предосторожности.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного возраста во время терапии препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ и в течение не менее чем 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 иматиниб. Между тем исследования у животных показали токсическое действие на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3), а потенциальный риск для плода неизвестен. Препарат ИМАТИНИБ-ТЛ 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 молока и плазмы, исследуемое у единственной пациентки, определялось как 0,5 для иматиниба и 0,9 для метаболита, что позволяет предполагать большее распространение метаболита в молоке. 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, женщинам, принимающим иматиниб, следует отказаться от кормления грудью во время лечения и в течение не менее чем 15 дней после прекращения лечения препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ.

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 иматиниб, и его воздействия на репродуктивную функцию и гаметогенез не выполнялись. Пациенты, получающие лечение с применением препарата ИМАТИНИБ-ТЛ, 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 у них могут быть 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 со 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-й или 4-й степени по оценочной шкале общих критериев токсичности (ОКТ) из ЖКТ (3 пациента), внутриопухолевое кровотечение (3 пациента) или оба вида кровотечения (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 (≥ 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 со снижением дозы иматиниба.

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 иматиниба 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 бластным 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 $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$);

очень редко ($< 1/10\,000$), 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 3.

Таблица 3. 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 ВГВ*
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 КМ, 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
<i>Редко</i>	Гиперкалиемия, гипомагниемия
Психические нарушения	
<i>Часто</i>	Бессонница
<i>Нечасто</i>	Депрессия, снижение либидо, тревога
<i>Редко</i>	Состояние спутанности сознания
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>Очень часто</i>	Головная боль ²
<i>Часто</i>	Головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия
<i>Нечасто</i>	Мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, пояснично-крестцовый радикулит, синдром беспокойных ног, тремор, геморрагический инсульт
<i>Редко</i>	Повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва
<i>Частота неизвестна</i>	Отек головного мозга*
Нарушения со стороны органа зрения	
<i>Часто</i>	Отек век, повышение слезоотделения, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, сухость глаз, нечеткость зрения
<i>Нечасто</i>	Раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, субконъюнктивальное кровоизлияние, кровоизлияние в сетчатку, блефарит, макулярный отек
<i>Редко</i>	Катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва
<i>Частота неизвестна</i>	Кровоизлияние в стекловидное тело*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
<i>Нечасто</i>	Вестибулярное головокружение, шум в ушах, потеря слуха
Нарушения со стороны сердца	
<i>Нечасто</i>	Сильное сердцебиение, тахикардия, застойная сердечная недостаточность ³ , отек легких
<i>Редко</i>	Аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот
<i>Частота неизвестна</i>	Перикардит*, тампонада сердца*
Нарушения со стороны сосудов⁴	
<i>Часто</i>	Приливы, кровотечения
<i>Нечасто</i>	Гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, гипотензия, синдром Рейно
<i>Частота неизвестна</i>	Тромбоз/эмболия*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	

<i>Часто</i>	Одышка, носовое кровотечение, кашель
<i>Нечасто</i>	Плевральный выпот ⁵ , фаринголарингеальная боль, фарингит
<i>Редко</i>	Плевральная боль в груди, фиброз легких, легочная гипертензия, легочное кровотечение
<i>Частота неизвестна</i>	Острая респираторная недостаточность ^{6, *} , интерстициальное заболевание легких*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Очень часто</i>	Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе ⁷
<i>Часто</i>	Метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальный 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 ⁹
<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, костной и соединительной ткани	
<i>Очень часто</i>	Мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетная боль, в том числе миалгия ¹⁰ , артралгия, боль в костях ¹¹
<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 иматиниба. 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, геморрагии) – чаще всего у пациентов с СОЖКТ и трансформированным ХМЛ (ХМЛ в хронической фазе (ХМЛ-АР) и ХМЛ в стадии бластного криза (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 Сообщалось о случаях с летальным исходом у пациентов, страдающих заболеваниями на поздней стадии, тяжелыми инфекциями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

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 Включая узловатую эритему.

¹⁰ Мышечно-скелетная боль во время лечения иматинибом или после прекращения лечения наблюдалась в пострегистрационный период.

¹¹ Мышечно-скелетная боль и связанные с этим реакции чаще наблюдались у пациентов с ХМЛ, чем у пациентов с СОЖКТ.

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 нейтропии 3-й или 4-й степени (АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) была в 4–6 раз выше при бластном кризе и в фазу акселерации (59–64 и 44–63 % для нейтропии и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с пациентами со впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе (16,7 % нейтропии и 8,9 % тромбоцитопения). В случае впервые выявленного ХМЛ в хронической фазе наблюдались нейтропения 4-й степени (АКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения (количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$) соответственно у 3,6 % и < 1 % пациентов. Средняя продолжительность эпизодов нейтропии 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 иматиниба, но в редких случаях могут приводить к полному прекращению лечения. У пациентов детского возраста с ХМЛ наиболее часто наблюдаемыми токсическими явлениями были цитопении 3-й или 4-й 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-й и 4-й степени у 5,4 и 0,7 % пациентов соответственно, и это могло быть связано с желудочно-кишечным кровотечением или кровотечением из опухоли по крайней мере у некоторых из этих пациентов. Нейтропения 3-й и 4-й степени

наблюдалась у 7,5 и 2,7 % пациентов соответственно, а тромбоцитопения 3-й степени – у 0,7 % пациентов. Ни у одного пациента не развивалась тромбоцитопения 4-й 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-я или 4-я степень повышения аланинаминотрансферазы (АЛТ), и у 4,8 % – 3-я или 4-я степень повышения АСТ. 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 ВГВ. В некоторых случаях отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

Опыт применения доз выше, чем рекомендованная терапевтическая доза, ограничен. Об отдельных случаях передозировки иматинибом 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 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 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 до 10 г (разовая доза): сообщалось о рвоте и боли в ЖКТ.

Пациенты детского возраста

У одного мальчика 3 лет, принявшего разовую дозу 400 мг, наблюдались рвота, диарея и анорексия, а у другого мальчика 3 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: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA01.

Механизм действия

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором протеин-тирозинкиназы, оказывающим сильное ингибирующее воздействие на активность тирозинкиназы BCR-ABL, а также на несколько рецепторных: 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- α и PDGFR- β). 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 лейкемических клетках, полученных от пациентов, страдающих Ph⁺ ХМЛ и 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 PDGFR 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 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 нерегулируемой выработки PDGF. Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, вызванную вышедшей из-под контроля активностью киназ PDGFR и ABL.

Клинические исследования при ХМЛ

Эффективность иматиниба 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 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 со впервые диагностированным Ph⁺ ХМЛ. Дополнительно дети получали лечение в двух исследованиях I фазы и в 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 либо с применением только иматиниба, либо с его применением в комбинации с ИФН и цитарабином (Ara-C). 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 иматиниба пациенты получали лечение с применением дозы 400 мг в сутки. В группе с ИФН пациенты получали лечение целевой дозой ИФН 5 ММЕ/м²/сут подкожно в комбинации с подкожным введением Ara-C 20 мг/м²/сут в течение 10 дней или месяца.

Всего было рандомизировано 1106 пациентов, по 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 представители 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 иматиниба и ИФН соответственно. Средняя продолжительность терапии второй линии с применением иматиниба составила 64 месяца. У пациентов, получающих иматиниб 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 (МО) (оценка минимального остаточного заболевания), время до фазы акселерации или бластного криза и выживаемость являются основными вторичными конечными точками. Данные ответа показаны ниже в таблице 4.

Таблица 4. Исследование ответа при впервые диагностированном ХМЛ (данные 84 месяцев)

(Лучшие показатели частоты ответа)	Иматиниб 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		
БЦО 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 %
Критерии гематологического ответа (все ответы должны подтверждаться через ≥4 недели): WBC <10×10 ⁹ /л, тромбоциты <450×10 ⁹ /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 ответы.		
Критерии большого молекулярного ответа: уменьшение в периферической крови ≥3 логарифмов в величине транскриптов BCR-ABL (измеряется путем анализа количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскриптазой в реальном времени) выше стандартизированного исходного уровня.		

* p < 0,001; точный критерий Фишера.

** Проценты молекулярного ответа основаны на доступных образцах.

Частота ПГО, БЦО и полного цитогенетического ответа (ПЦО) 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 иматиниба 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 иматиниба: 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 иматиниба 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 годы. Оценочный процент пациентов с выживанием без прогрессирования заболевания через 84 месяца составил 81,2 % в группе с применением иматиниба и 60,6 % в контрольной группе (p < 0,001). Годовые показатели прогрессирования любого вида при применении иматиниба также со временем снижались.

Всего 71 (12,8 %) и 85 (15,4 %) пациентов умерли в группах с применением иматиниба 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 иматиниба 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 + Ага-С на терапию иматинибом. Влияние лечения иматинибом на выживаемость при впервые диагностированном ХМЛ в хронической фазе дополнительно исследовалось в ретроспективном анализе сообщаемых выше данных относительно иматиниба с первичными данными другого исследования III фазы с использованием ИФН + Ага-С (n=325) при одинаковых режимах. В данном ретроспективном анализе было продемонстрировано превосходство иматиниба над ИФН + Ага-С в отношении общей выживаемости ($p < 0,001$); в течение 42 месяцев умерли 47 (8,5 %) пациентов, принимавших иматиниб, и 63 (19,4 %) пациента, принимавших ИФН + Ага-С.

Степень цитогенетического и молекулярного ответов оказывала явное воздействие на отдаленные результаты у пациентов, принимающих иматиниб. В то время как примерно 96 и 93 % пациентов с ПЦО и частичным цитогенетическим ответом (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 ($p < 0,001$ и $p = 0,25$ 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 до 600 мг в сутки, затем с 600 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 них вновь был получен цитогенетический ответ (у 1 частично и у 1 полный, в последнем случае также был достигнут и МО), при этом из 7 пациентов, у которых доза не повышалась, только у одного вновь был получен ПЦО. Процент некоторых побочных реакций был выше у 40 пациентов, которым дозу увеличили до 800 мг в сутки, по сравнению с группой пациентов до увеличения дозы (n=551). Самые частые нежелательные реакции включали кровотечение из ЖКТ, 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 %) и непереносимость интерферона (36 %). Пациенты получали предварительное лечение с применением ИФН в дозах $\geq 25 \times 10^6$ МЕ/нед 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 БЦО (ПЦО и ЧЦО, от 0 до 35% Ph+ метафаз в КМ).

В данном исследовании у 65 % пациентов был достигнут большой цитогенетический ответ, который был полным у 53 % (подтверждено 43 %) пациентов (Таблица 5). 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 ПГО, отсутствие признаков лейкоза (т.е. очистка КМ и крови от бластов, но без полного восстановления периферической крови, как в случае полных ответов), либо как возврат к хронической фазе ХМЛ. ПГО был получен у 71,5 % пациентов (табл. 5). Важно, что у 27,7 % пациентов также был достигнут БЦО, 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 ОВ составляли 22,9 и 42,5 месяцев соответственно.

Миелоидный бластный криз

Были включены 260 пациентов с миелоидным бластным кризом. 95 (37 %) предварительно получили химиотерапию с целью лечения 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 ПГО, 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 5. Исследования ответа у взрослых с ХМЛ

	Исследование 0110 Данные за 37 месяцев Хроническая фаза, неэффективность ИФН ($n=532$)	Исследование 0109 Данные за 40,5 месяца Фаза акселерации ($n=235$)	Исследование 0102 Данные за 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)
ПГО	95 %	42 %	8 %
Отсутствие признаков лейкоза (ОПЛ)	Неприменимо	12 %	5 %
Возврат к хронической фазе (ВХФ)	Неприменимо	17 %	18 %
БЦО ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
ПЦО	53 %	20 %	7 %
(Подтвержденный ³) [95% ДИ]	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
ЧЦО	12 %	7 %	8 %

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

ПГО: Исследование 0110 [$WBC < 10 \times 10^9/л$, тромбоциты $< 450 \times 10^9/л$, миелоциты + метамиелоциты в крови $< 5\%$, отсутствие бластов и промиелоцитов в крови, базофилы $< 20\%$, отсутствие экстрамедуллярных поражений], а также в исследованиях 0102 и 0109 [$AKH \geq 1,5 \times 10^9/л$, тромбоциты $\geq 100 \times 10^9/л$, отсутствие бластов в крови, бласты КМ $< 5\%$ и отсутствие экстрамедуллярного заболевания].

ОПЛ: Такие же критерии, как и для ПГО, но $AKH \geq 1 \times 10^9/л$ и тромбоциты $\geq 20 \times 10^9/л$ (только 0102 и 0109).

ВХФ: бласты КМ и периферической крови (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).

² Критерии цитогенетического ответа:

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

³ ПЦО, подтвержденный вторым цитогенетическим анализом КМ, выполненным как минимум через один месяц после первичного исследования КМ.

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 перенесли трансплантацию КМ, а 73 % – многокомпонентную химиотерапию. Пациенты получали лечение с применением иматиниба в дозах 260 мг/м²/сут (n=5), 340 мг/м²/сут (n=9), 440 мг/м²/сут (n=7) и 570 мг/м²/сут (n=5). Из 9 пациентов с ХМЛ в хронической фазе и с имеющимися цитогенетическими данными у 4 (44 %) и у 3 (33 %) был достигнут ПЦО и ЧЦО соответственно с показателем БЦО в 77 %.

Всего 51 пациент детского возраста со впервые диагностированным и нелеченым ХМЛ в хронической фазе был включен в открытое многоцентровое неконтролируемое исследование II фазы. Пациенты получали лечение с применением иматиниба в дозе 340 мг/м²/сут без прерывания лечения при отсутствии ограничивающей дозу токсичности. Лечение иматинибом вызывает быстрый ответ на лечение у пациентов детского возраста со впервые диагностированным ХМЛ, с показателем ПГО в 78 % через 8 недель терапии. Высокий показатель ПГО сопровождается развитием ПЦО у 65 %, который сопоставим с результатами, наблюдаемыми у взрослых. Вдобавок, наблюдался ЧЦО у 16 %, что обуславливает БЦО в 81 %. У большинства пациентов, у которых достигался ПЦО, он развивался в период от 3 до 10 месяцев со средним временем до ответа в 5,6 месяца – 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 со впервые диагностированным заболеванием в возрасте 55 лет и старше иматиниб, применяемый в качестве монотерапии, вызывал значительно большую степень ПГО, чем химиотерапия (96,3 % в сравнении с 50 %; p=0,0001). Когда резервная терапия с иматинибом применялась у пациентов, у которых не было ответа на химиотерапию или ответ был плохой, то в результате 9 пациентов (81,8 %) из 11 достигли ПГО. 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 (табл. 6) после индукции, и уровни BCR-ABL-транскриптов через 8 недель в двух группах были идентичными. Как предполагалось на основании плана исследования, различий в продолжительности ремиссий, выживаемости без признаков заболевания или общей выживаемости не наблюдалось, хотя у пациентов с полным МО 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 со 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 (табл. 6) приводил к показателю полного гематологического

ответа в 93 % случаев (147 из 158 оцениваемых пациентов) и к показателю большого цитогенетического ответа в 90 % случаев (19 из 21 оцениваемых пациентов). Показатель полного МО 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 6. 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 (de novo Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 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 (de novo 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; Даунорубицин 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 2×2 г/м ² в/в (3 ч, каждые 12 ч), день 5
Исследование AJP01	
Индукционная терапия	CP 1,2 г/м ² в/в (3 ч), день 1; Даунорубицин 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 /сут 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/д в дни 1-4 и 11-14, чередуется с применением; MTX 1 г/м ² в/в (24 ч), день 1, Ага-С 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.

Ага-С – цитозина арабинозид; CP – циклофосфамид; DEX – дексаметазон; MTX – метотрексат; 6-МР – 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 (от 1 года до 22 лет) с Ph+ ОЛЛ. Они получали лечение с применением иматиниба (340 мг/м²/сут) в комбинации с интенсивной химиотерапией после индукционной терапии. Иматиниб применялся с перерывами в когортах 1–5, с увеличением продолжительности и с более ранним началом применения иматиниба от когорты к когорте; когорта 1 получала терапию иматинибом самой низкой интенсивности, а когорта 5 – самой высокой (самую продолжительную по дням с постоянной суточной дозой иматиниба во время первых курсов химиотерапевтического лечения). Непрерывный ежедневный прием иматиниба 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 иматиниба (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 гемопоэтических стволовых клеток.

Таблица 7. Режим химиотерапии, применявшийся в комбинации с иматинибом в исследовании I2301

Консолидирующий блок 1 (3 недели)	VP-16 (100 мг/м ² /сут, в/в): дни 1–5; Ифосфамид (1,8 г/м ² /сут, в/в): дни 1–5; MESNA (360 мг/м ² /доза каждые 3 часа, 8 доз в 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-й час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 часов, 6 доз в сутки) iii: дни 2 и 3; Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): день 1; ARA-C (3 г/м ² /доза каждые 12 часов, 4 дозы в сутки, 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 /сут, в/в): дни 1, 8 и 15; DAUN (45 мг/м ² /сут болюсно, в/в): дни 1 и 2; CPM (250 мг/м ² /доза каждые 12 часов, 4 дозы в сутки, 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 /сут, 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-й час, в/в; 15 мг/м ² в/в или п/о каждые 6 часов, 6 доз в сутки) iii: дни 2, 3, 16 и 17;

	Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22; VP-16 (100 мг/м²/сут, в/в): дни 22–26; CPM (300 мг/м²/сут, в/в): дни 22–26; MESNA (150 мг/м²/сут, 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/м², каждые 12 часов, в/в): дни 43, 44; L-ASP (6000 МЕд/м², в/м): день 44
Блок повторной индукции 2 (3 недели)	VCR (1,5 мг/м²/сут, в/в): дни 1, 8 и 15; DAUN (45 мг/м²/сут болюсно, в/в): дни 1 и 2; CPM (250 мг/м²/доза каждые 12 часов, 4 дозы в сутки, в/в): дни 3 и 4; PEG-ASP (2500 МЕд/м², 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/м²/сут, п/о): дни 1–7 и 15–21
Блок интенсификации 2 (9 недель)	Метотрексат (5 г/м² в течение 24 часов, в/в): дни 1 и 15 Лейковорин (75 мг/м² на 36-й час, в/в; 15 мг/м² в/в или п/о каждые 6 часов, 6 доз в сутки) iii: дни 2, 3, 16 и 17; Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1 и 22; VP-16 (100 мг/м²/сут, в/в): дни 22–26; CPM (300 мг/м²/сут, в/в): дни 22–26; MESNA (150 мг/м²/сут, 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/м², каждые 12 часов, в/в): дни 43, 44; L-ASP (6000 МЕд/м², в/м): день 44
Поддерживающее лечение (8-недельные циклы) Циклы 1–4	MTX (5 г/м² в течение 24 часов, в/в): день 1; Лейковорин (75 мг/м² на 36-й час, в/в; 15 мг/м² в/в или п/о каждые 6 часов, 6 доз в сутки) iii: дни 2 и 3; Трехкомпонентная и/т терапия (скорректированная по возрасту): дни 1, 29; VCR (1,5 мг/м², в/в): дни 1, 29; DEX (6 мг/м²/сут п/о): дни 1–5; 29–33; 6-MP (75 мг/м²/сут, п/о): дни 8–28; Метотрексат (20 мг/м²/нед, п/о): дни 8, 15, 22; VP-16 (100 мг/м², в/в): дни 29–33; CPM (300 мг/м², 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/м²/сут, в/в): дни 1, 29; DEX (6 мг/м²/сут, п/о): дни 1–5; 29–33; 6-MP (75 мг/м²/сут, 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/м²/нед, п/о): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддерживающее лечение (8-недельные циклы) Циклы 6–12	VCR (1,5 мг/м²/сут, в/в): дни 1, 29; DEX (6 мг/м²/сут, п/о): дни 1–5; 29–33; 6-MP (75 мг/м²/сут, п/о): дни 1–56; Метотрексат (20 мг/м²/нед, 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 – L-аспарагиназа, PEG-ASP – ПГО-аспарагиназа, MESNA – 2-меркаптоэтан-сульфонат натрия, iii – или до достижения уровня MTX <0,1 мкМ, Гр – Грэй.

Исследование AIT07 являлось многоцентровым открытым рандомизированным исследованием II/III фазы, которое включало 128 пациентов (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 БЦО 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 месяца, а средний показатель общей выживаемости у 401 оцениваемого пациента 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 иматиниба по таким показаниям ограничен и основывается на частоте гематологического и цитогенетического ответов. Нет контролируемых исследований, демонстрирующих клиническую пользу или увеличение выживаемости. Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось для исследования действия иматиниба 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 иматиниба в дозе 400 мг в сутки. У трех пациентов наблюдался ПГО, 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 иматинибом. 23 пациента, включенных в этот регистр, получали иматиниб в средней суточной дозе 264 мг (от 100 до 400 мг) при средней продолжительности 7,2 года (от 0,1 до 12,7 года). 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 иматиниба в дозе 400 мг в сутки, тогда как остальные 3 пациента получали более низкие дозы. У 11 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 (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 иматиниб в среднем в течение 47 месяцев (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 (19–60 месяцев) и 47 месяцев (16–59 месяцев) соответственно. Общая выживаемость составляет 65 месяцев с момента постановки диагноза (25–234 месяца). Применение иматиниба 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 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 ПГО, цитогенетический ответ и/или клинический ответ.

Клинические исследования при ГЭС

Одно открытое многоцентровое клиническое исследование II фазы (исследование B2225) проводилось для исследования действия иматиниба 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 иматиниба в дозах от 100 до 1000 мг в сутки. Еще 162 пациента с ГЭС, о которых сообщалось в 35 опубликованных клинических случаях и в исследовании серии случаев, получали иматиниб в дозах от 75 мг до 800 мг в сутки. Цитогенетические нарушения наблюдались у 117 из общего числа пациентов (176). 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 (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 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 ПГО, ПЦО и/или полный МО.

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 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, имелся морфологический диагноз Kit-положительной злокачественной СОЖКТ, которая являлась неоперабельной и/или

метастатической. В установленном порядке выполнялось иммуногистохимическое исследование с применением антител 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 8.

Таблица 8. Самый лучший ответ опухоли в исследовании STIB2222 (СОЖКТ)

Самый лучший ответ	Все дозы (n=147); 400 мг (n=73); 600 мг (n=74); 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 иматиниба повышалась до 800 мг у пациентов с прогрессированием заболевания при более низких суточных дозах 400 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, непохоже, что повышение дозы до 800 мг в сутки у пациентов с прогрессированием заболевания при более низких дозах 400 или 600 мг в сутки оказывает влияние на профиль безопасности иматиниба.

Клинические исследования при адъювантной терапии СОЖКТ

В адъювантных условиях иматиниб 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 14–70 дней до регистрации. После удаления первичной СОЖКТ пациенты были рандомизированы в одну из двух групп: применение иматиниба в дозе 400 мг/сут 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.

Иматиниб значительно увеличивал БРВ, у 75 % пациентов в группе с применением иматиниба 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 [0,259–0,610], $p < 0,0001$). В первый год общая БРВ была значительно лучше в группе с иматинибом (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 [0,049–0,264]). 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 (ИТТ). 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 9. В группах с низким и очень низким риском пользы не наблюдалось. Пользы по общей выживаемости не наблюдалось.

Таблица 9. Краткий обзор анализов БРВ в исследовании Z9001 в соответствии с классификацией риска по критериям НИЗ и ИПВС США

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

* Весь период последующего наблюдения; НО – не оценилось.

Второе многоцентровое открытое исследование III фазы (SSG XVIII/AIO) сравнивало лечение иматинибом в дозе 400 мг/сут 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 БРВ, определяемая как время со дня рандомизации до дня рецидива или смерти по любой причине.

Лечение иматинибом в течение 36 месяцев значительно продлевало БРВ по сравнению с лечением иматинибом в течение 12 месяцев (с показателем общего отношения рисков (ОР) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (табл. 10, рис. 1).

Вдобавок лечение иматинибом в течение 36 месяцев значительно продлевало ОВ по сравнению с лечением иматинибом в течение 12 месяцев (ОР = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (табл. 10, рис. 2).

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

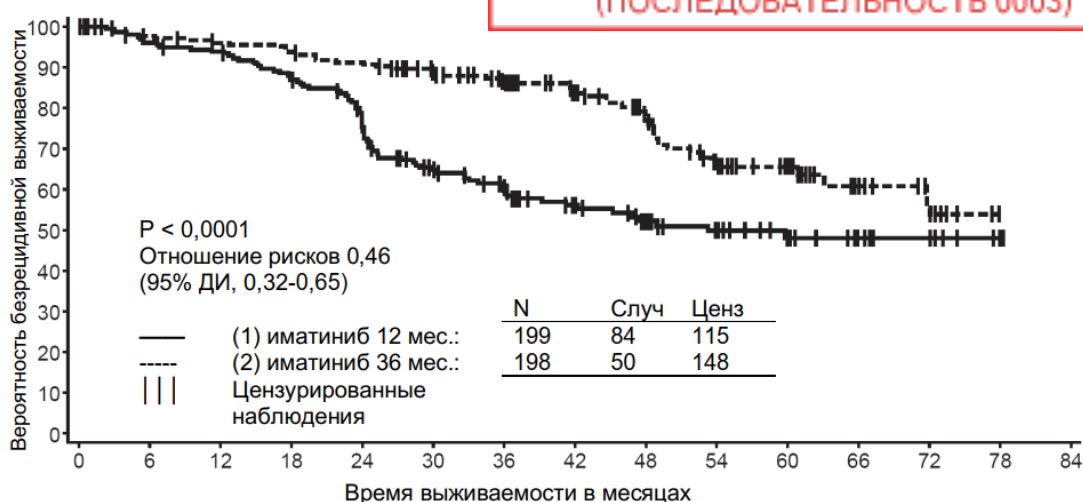
Общее количество случаев смерти составило 25 для группы с 12-месячным периодом лечения и 12 для группы с 36-месячным периодом лечения.

В анализе ИТТ, 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 10. Лечение иматинибом в течение 12 и 36 месяцев (исследование SSGXVIII/AIO)

БРВ	Группа с периодом лечения 12 месяцев % (ДИ)	Группа с периодом лечения 36 месяцев % (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)

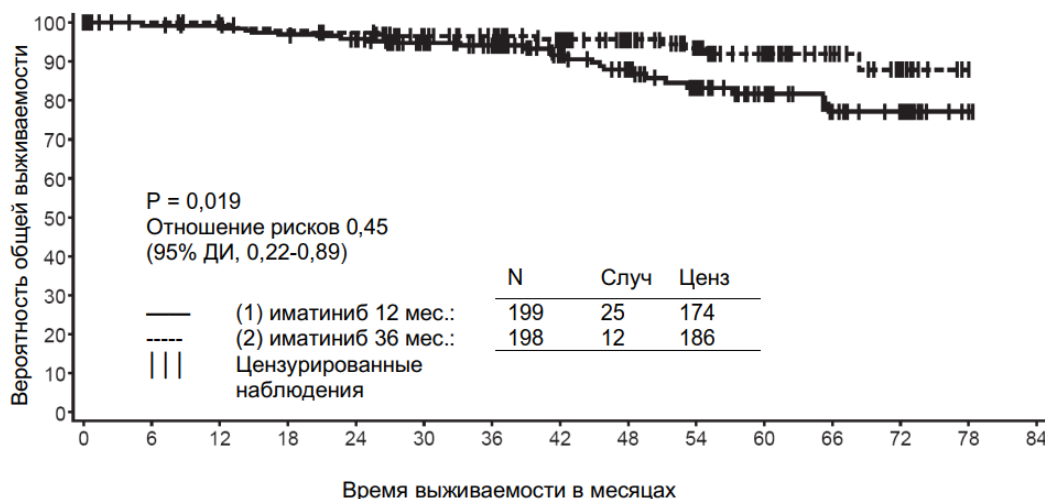
Рисунок 1. Оценка первичной конечной точки безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Мейера (популяция ИТТ)



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 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 с-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 иматинибом 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 месяца при максимальной продолжительности 24,3 месяца. Еще о 6 пациентах с БДФС, получавших лечение иматинибом, сообщалось в 5 опубликованных клинических случаях, возраст варьировался от 18 месяцев до 49 лет. Взрослые пациенты, о которых сообщалось в опубликованной литературе, получали лечение иматинибом 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 иматинибом.

Контролируемые исследования с участием пациентов детского возраста с БДФС отсутствуют. В 3 публикациях сообщалось о 5 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 иматиниба

Фармакокинетика иматиниба 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 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 времени достижения $C_{\max}$ в плазме крови ($t_{\max}$) на 1,5 часа) 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 является основным человеческим изоферментом цитохрома P450, катализирующим биотрансформацию иматиниба. Из группы потенциальных сопутствующих препаратов (ацетаминофен, ацикловир, аллопуринол, амфотерицин, цитарабин, эритромицин, флуконазол, гидроксимочевина, норфлоксацин, пенициллин V), только эритромицин (ингибирующая концентрация (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-фторурацила, но ингибирует метаболизм паклитаксела в результате конкурентного ингибирования CYP2C8 ($K_i = 34,7$ 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-фторурацила 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 неизмененном 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 в плазме AGP, с которым сильно связывается иматиниб, 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/сут у детей было достигнуто такое же действие, как при применении соответственно доз 400 и 600 мг у взрослых пациентов. Сравнение AUC_(0–24) (в течение 24 часов) на 8-й день и на 1-й день при применении дозы 340 мг/м²/сут 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 или 600 мг один раз в сутки.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинический профиль безопасности иматиниба оценивался у крыс, собак, обезьян и кроликов. В ходе исследований токсичности многократных доз были обнаружены легкие и умеренные изменения гематологических параметров у крыс, собак и обезьян, сопровождающиеся изменениями в КМ у крыс и собак. У крыс и собак органом-мишенью стала 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 некроз. 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 абберация) 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/сут с учетом площади поверхности тела, в течение 70 дней до спаривания, отмечалось уменьшение массы семенников и эпидидимиса, а также процента подвижных сперматозоидов. 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 на 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/сут, обнаруживали красные выделения из влагалища на 14-й день или 15-й 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/сут отмечалась повышенная резорбция и меньшее количество жизнеспособных плодов. Уровень, не дающий наблюдаемого эффекта (NOEL) в отношении самок и поколения F1, составил 15 мг/кг/сут (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/сут с учетом площади поверхности тела. Тератогенные эффекты включали экзенцефалию или энцефалоцеле, отсутствие/меньшее количество фронтальных костей и отсутствие теменных костей. При дозах ≤ 30 мг/кг данные эффекты не обнаруживали. В ходе токсикологического исследования у потомства крыс (дни 10–70 послеродового периода) не выявлено новых органов-мишеней в сравнении с известными органами-мишенями у взрослых крыс. В ходе токсикологического исследования у потомства 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/сут отмечалось статистически значимое снижение продолжительности жизни у самцов, получавших 60 мг/кг/сут, и самок, получавших ≥ 30 мг/кг/сут. 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/сут 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 или 800 мг/сут соответственно и в 0,4 раза – воздействие на детей (с учетом AUC) при 340 мг/м²/сут. Уровень NOEL составил 15 мг/кг/сут. При введении препарата в дозах 60 мг/кг/сут 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 1–1,7 раза превышало суточное воздействие на человека (с учетом AUC) при 400 или 800 мг/сут соответственно и в 1,2 раза – воздействие на детей (с учетом AUC) при 340 мг/м²/сут. Уровень NOEL составил 30 мг/кг/сут. 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

Целлюлоза микрокристаллическая тип 102

Кросповидон

Кремния диоксид коллоидный (Аэросил)

Магния стеарат

Капсулы твердые желатиновые

Капсулы 50 мг

Корпус

Титана диоксид

Желатин

Крышка

Краситель азорубин (E122)

Краситель желтый солнечный закат (E110)

Титана диоксид
Желатин

Капсулы 100 мг

Корпус

Титана диоксид
Краситель железа оксид желтый
Желатин

Крышка

Титана диоксид
Краситель железа оксид желтый
Желатин

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 60, 100 или 120 капсул в банку полимерную из полиэтилена для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной из полиэтилена.

На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

Каждую банку, 6, 10 или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Технология лекарств»

141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21

Телефон: +7 (495) 225-62-00

Факс: +7 (495) 225-62-65

Электронная почта: info@drugsformulation.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ИМАТИНИБ-ТЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.