

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ИМАТИНИБ-ТЛ

Регистрационный номер:**Торговое наименование:** ИМАТИНИБ-ТЛ**Международное непатентованное или группировочное наименование:** иматиниб**Лекарственная форма:** капсулы**Состав***Действующее вещество:**Для дозировки:***50 мг****100 мг**

Иматиниба мезилат

59,75 мг

119,50 мг

в пересчете на основание иматиниб

50,00 мг

100,00 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кросповидон, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат.*Капсула твердая желатиновая**Для дозировки 50 мг:* капсула твердая желатиновая [корпус: титана диоксид, желатин; крышка: краситель азорубин (E122), краситель желтый солнечный закат (E110), титана диоксид, желатин].*Для дозировки 100 мг:* капсула твердая желатиновая [корпус: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин; крышка: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин].**Описание***Для дозировки 50 мг:* твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом белого цвета и крышкой оранжевого цвета.*Для дозировки 100 мг:* твердые желатиновые капсулы № 1 с корпусом и крышкой желтого цвета.

Содержимое капсул – от белого до желтого цвета порошок. Допускается коричневатый оттенок.

Фармакотерапевтическая группа:

противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL

Код АТХ: L01EA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Иматиниб является ингибитором протеинтирозинкиназы, который потенциально ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL *in vitro*, на клеточном уровне и *in vivo*. Данный препарат селективно подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз в BCR-ABL-положительных клеточных линиях, а также в свежих лейкоэмических клетках, полученных от пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом (ХМЛ) с филадельфийской хромосомой (Ph⁺) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

В условиях *in vivo* у животных моделей с применением BCR-ABL-положительных опухолевых клеток данный препарат сам по себе проявляет противоопухолевую активность. Иматиниб также является ингибитором тирозинкиназ рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) и фактора роста стволовых клеток (SCF), c-Kit, и ингибирует клеточные процессы, опосредованные PDGFR и SCF. В условиях *in vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (СОЖКТ), экспрессирующих активирующую мутацию *kit*. В патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ), гиперэозинофильного синдрома (ГЭС) и бугорковой дерматофибросаркомы (БДФС) играет роль нерегулируемая активация рецептора PDGF или ABL-протеиновых тирозинкиназ вследствие слияния с различными белками-партнерами или вследствие нерегулируемой выработки PDGF. Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, вызванную вышедшей из-под контроля активностью киназ PDGFR и ABL.

Фармакокинетика

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 площади под кривой «концентрация–время» (AUC) иматиниба в плазме. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак скорость всасывания иматиниба была минимально снижена (11% снижение максимальной концентрации ($C_{\max}$) и удлинение времени достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови ($t_{\max}$) на 1,5 часа), вместе с небольшим снижением AUC (7,4%). Влияние предшествующего хирургического вмешательства в отношении органов 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 в течение 48 часов ($AUC_{(0-48h)}$). Остальная циркулирующая радиоактивность включала ряд второстепенных метаболитов.

Результаты *in vitro* показали, что CYP3A4 – основной человеческий фермент CYP450, катализирующий биотрансформацию иматиниба. Из группы потенциальных сопутствующих препаратов (ацетаминофен, ацикловир, аллопуринол, амфотерицин, цитарабин, эритромицин, флуконазол, гидроксимочевина, норфлоксацин, пенициллин V), только эритромицин (50% 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 – конкурентный ингибитор 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 неизменном виде выводится около 25% дозы иматиниба (5% — с мочой и 20% — с калом), остальное количество препарата выводилось в виде метаболитов.

Фармакокинетика в плазме

После перорального приема у здоровых добровольцев показатель $t_{1/2}$ составлял приблизительно 18 ч, что нормально для 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, число белых клеток крови (WBC) и билирубин), которые имели статистически значимую взаимосвязь с фармакокинетикой иматиниба. Пониженные значения альбумина и более высокие уровни WBC приводили к снижению клиренса (CL/f). Тем не менее эти связи не были выражены достаточно, 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 фармакокинетики 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. Оно повышается примерно в 1,5–2 раза, что соответствует повышению кислого гликопротеина (AGP), с которым сильно связывается иматиниб, в плазме в 1,5 раза. Клиренс свободного вещества для иматиниба, вероятно, схож у пациентов с почечной недостаточностью и у пациентов с нормальной функцией почек, поскольку почечная экскреция представляет собой лишь вспомогательный путь выведения иматиниба (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

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 «Способ применения и дозы», «Особые указания» и «Побочное действие»).

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 то же действие, что и при применении у взрослых пациентов доз 400 и 600 мг соответственно. Сравнение AUC в течение 24 часов (AUC_{0–24}) на 8-й 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.

Показания к применению

- Впервые выявленный Ph+ ХМЛ у взрослых и детей, у которых трансплантация костного мозга не рассматривается в качестве терапии первой линии.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе после неуспешной терапии интерфероном альфа в фазе акселерации или бластного криза у взрослых и детей.
- Впервые диагностированный Ph+ ОЛЛ – в составе химиотерапии у взрослых пациентов и детей.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов – как монотерапия.
- ГЭС, атипичные МДС/МПЗ или агрессивный системный мастоцитоз, связанный с эозинофилией и активацией PDGFR – альфа- или бета-мутациями или FIP1L1-PDGFR у взрослых пациентов.
- Kit+ (CD117) неоперабельные и/или метастатические злокачественные СОЖКТ у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия после выполнения резекции Kit-позитивной СОЖКТ у взрослых пациентов.
- Неоперабельная, рекуррентная и/или метастазирующая БДФС у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):
 - до 1 года – у пациентов с Ph+ ОЛЛ;
 - до 2 лет – у пациентов с Ph+ ХМЛ;
 - до 18 лет – по остальным показаниям.

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата **обязательно проконсультируйтесь с врачом.**

Следует с осторожностью применять иматиниб:

- при нарушениях функции печени тяжелой степени тяжести;
- при нарушениях функции почек тяжелой степени тяжести;
- при заболеваниях сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;

- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами – субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 воздействие на репродуктивную функцию, 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. Исследование с участием двух женщин в период кормления грудью выявило, что иматиниб и его активный метаболит могут 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 молоко. Учитывая общую концентрацию иматиниба и его метаболита, а также 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 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.

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.

Способ применения и дозы

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

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

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например детям, препарат можно принимать в разведенном виде; содержимое капсулы разводят водой или яблочным соком. Лечение препаратом проводят, пока сохраняется клинический эффект.

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 костном мозге <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 костном мозге $\geq 15\%$, но $< 30\%$, бластные клетки плюс промиелоциты в крови или костном мозге $\geq 30\%$ (при условии, что бластные клетки $< 30\%$), базофилы периферической крови $\geq 20\%$, тромбоциты $< 100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от терапии.

Рекомендованная доза препарата ИМАТИНИБ-ТЛ для взрослых пациентов в фазе бластного криза составляет 600 мг/сут. Бластный криз определяется как наличие бластных клеток в крови или костном мозге $\geq 30\%$ либо 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 день) у пациентов в фазе акселерации или фазе бластного криза при отсутствии тяжелых нежелательных реакций на лекарственный препарат и тяжелой нелейкемической нейтропении или тромбоцитопении при следующих

обстоятельствах: при прогрессировании заболевания (на любой стадии); при недостижении удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3 месяцев лечения; при недостижении цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; при потере ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Необходимо тщательно контролировать пациентов после повышения дозы, учитывая возможность повышенной частоты возникновения нежелательных реакций при более высоких дозах.

Дозировка при Ph+ ОЛЛ

Для взрослых пациентов, страдающих Ph+ ОЛЛ, рекомендуемая доза препарата 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 показано, что иматиниб эффективен и безопасен в дозе 600 мг/сут в комбинации с химиотерапией в фазу индукции, в фазы консолидации и стабилизации химиотерапии 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 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, или 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. 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.

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 или повышении уровня печеночных трансаминаз более чем в 5 раз препарат ИМАТИНИБ-ТЛ следует отменить до снижения концентрации билирубина до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 1,5 раза, а трансаминаз — до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 2,5 раза. Лечение препаратом 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/м²

ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза, Ph+ ОЛЛ (начальная доза — 600 мг)	^a АКН <0,5×10 ⁹ /л и/или тромбоциты <10×10 ⁹ /л	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, следует снизить дозу препарата 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 ≥1×10⁹/л и тромбоцитов ≥20×10⁹/л, потом возобновить в дозе 300 мг
ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза у детей (начальная доза 340 мг/м ²)	^a АКН <0,5×10 ⁹ /л и/или тромбоциты <10×10 ⁹ /л	1. Проверить, связана ли цитопения с лейкозом (пункция или биопсия костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, снизить дозу препарата ИМАТИНИБ-ТЛ до 260 мг/м². 3. В случае сохранения цитопении на протяжении 2 недель снизить дозу до 200 мг/м². 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и по-прежнему не связана с лейкозом, приостановить лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ до достижения уровня АКН ≥1×10⁹/л и тромбоцитов ≥20×10⁹/л, потом возобновить в дозе 200 мг/м²
БДФС (в дозе 800 мг)	АКН <1,0×10 ⁹ /л и/или тромбоциты <50×10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ, пока не будет достигнут уровень АКН ≥1,5×10⁹/л и тромбоцитов ≥75×10⁹/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 «Особые указания», «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»).

Таблица 2. Классификация нарушений функции печени

Нарушение функции печени	Функциональные печеночные пробы
Легкое	Общий билирубин –превышающий в 1,5 верхнюю границу нормы (ВГН) Аспартатаминотрансфераза (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 «Особые указания» и «Фармакологические свойства»).

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 $340 \text{ мг}/\text{м}^2/\text{сут}$ 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. раздел «Фармакологические свойства»). Опыт лечения детей младше 2 лет отсутствует.

Можно рассмотреть повышение дозы с $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки до $570 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки (не превышая общую дозу 800 мг) у детей при отсутствии тяжелых нежелательных реакций на лекарственный препарат и тяжелой нелейкемической нейтропении или тромбоцитопении при следующих обстоятельствах: 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 ($\text{мг}/\text{м}^2$). Суточная доза $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ 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. 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. Невозможно дать никаких рекомендаций по дозировке.

Побочное действие

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 желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (3 пациента) и внутриопухолевое кровотечение (3 пациента) или оба вида кровотечения (1 пациент). Опухоли в ЖКТ могут быть источником кровотечения из ЖКТ (см. раздел «Особые указания»). ЖКТ и опухолевое кровотечение могут быть серьезными и иногда приводят к летальному исходу. Наиболее часто сообщаемыми нежелательными реакциями ($\geq 10\%$), связанными с применением препарата, в обоих случаях были легкая тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, миалгия, мышечные судороги и сыпь. Поверхностные отеки были распространенным явлением во всех исследованиях и описывались в первую очередь как периорбитальный отек или отеки нижних конечностей. Тем не менее такие отеки редко были тяжелыми и поддавались лечению с применением диуретиков, других поддерживающих мер или 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, выявленные 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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Нежелательные реакции и частота их возникновения представлены в Таблице 1.

Таблица 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 вируса гепатита В (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 костного мозга, эозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редко</i>	Гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия
Нарушения метаболизма и питания	
<i>Часто</i>	Анорексия
<i>Нечасто</i>	Гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия
<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, гастроэзофагальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит
<i>Нечасто</i>	Стоматит, язвы ротовой полости, желудочно-кишечное кровотечение ⁷ , отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота с кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редко</i>	Колит, кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника
<i>Частота неизвестна</i>	Кишечная непроходимость/обструкция кишечника*, перфорация желудочно-кишечного тракта*, дивертикулит*, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE)
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>Часто</i>	Повышение уровня печеночных ферментов
<i>Нечасто</i>	Гипербилирубинемия, гепатит, желтуха
<i>Редко</i>	Печеночная недостаточность ⁸ , некроз печени
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто</i>	Периорбитальный отек, дерматит/экзема/сыпь
<i>Часто</i>	Зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакция светочувствительности

<i>Нечасто</i>	Пустулезная сыпь, закрытая травма, повышенная потливость, крапивница, экхимоз, повышенная склонность к появлению гематом, гипотрихоз, гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, ломкость ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, гиперпигментация кожи, буллезная сыпь, панникулит 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 выявлены у 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) – у пациентов с СОЖКТ и трансформированным ХМЛ (ХМЛ-АР (ХМЛ в хронической стадии) и ХМЛ-ВС (ХМЛ в стадии бластного криза)).

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 нейтропении 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 нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с пациентами со впервые выявленным ХМЛ в хронической фазе (16,7 нейтропения 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 нейтропении и тромбоцитопении обычно варьировалась в пределах от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Такие явления обычно могут разрешиться либо путем снижения дозы либо прерыванием лечения с применением 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 соответственно у 5,4 и 0,7% пациентов, 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 и нейтрофилов возникало 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) наблюдалась 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, в том числе у одного пациента, который применил высокую дозу парацетамола.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реактивация ВГВ

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 «Особые указания»).

Передозировка

Симптомы

Опыт применения доз выше рекомендованной терапевтической дозы 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) – 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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 ($C_{\max}$ и 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 600 мг с последующей разовой дозой 400 мг иматиниба привел к снижению $C_{\max}$ и AUC от нуля до бесконечности ($AUC_{(0-\infty)}$) как минимум на 54 и 74% от соответствующих значений, полученных без предварительного приема рифампицина. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов со злокачественными глиомами, которые получали 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 сопутствующего 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 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 левотироксина в плазме крови может снижаться при одновременном приеме препарата ИМАТИНИБ-ТЛ (см. раздел «Особые указания»). 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, 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 «Побочное действие»). Таким образом, комбинированный прием препарата ИМАТИНИБ-ТЛ требует специальных мер предосторожности.

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), 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 «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Гипотиреоз

Имеются сообщения о клинических случаях развития гипотиреоза на фоне применения иматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). 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 «Способ применения и дозы», «Побочное действие» и «Фармакологические свойства»). Следует отметить, что у пациентов с СОЖКТ могут быть метастазы в печени, что может приводить к печеночной недостаточности.

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

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 либо почечной недостаточности нужно обследовать, и необходимо назначить им лечение.

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

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

Желудочно-кишечное кровотечение

В исследованиях у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими СОЖКТ сообщалось как о желудочно-кишечных, так и о внутриопухолевых кровотечениях (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Побочное действие»). При необходимости может быть рассмотрена возможность прекращения терапии препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ.

Синдром лизиса опухоли

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

Реактивация ВГВ

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

Перед началом терапии препаратом ИМАТИНИБ-ТЛ всех пациентов следует обследовать на наличие ВГВ. Следует проконсультироваться у гепатолога и специалиста по лечению инфекционного ВГВ 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, являющегося носителем 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 «Побочное действие»).

Фототоксичность

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

Тромботическая микроангиопатия

Применение ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК) было ассоциировано с развитием тромботической микроангиопатии (ТМА), в частности есть единичные сообщения о случаях возникновения ТМА при применении иматиниба (см. раздел «Побочное действие»). 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 «Способ применения и дозы».

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 выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, вероятно по причине повышенного уровня альфа-1-кислого гликопротеина (AGP) в плазме, являющегося белком, связывающим иматиниб. 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 «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»).

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

Данный препарат в дозировке 50 мг содержит азорубин (E122) и краситель желтый солнечный закат (E110) – эти вещества могут вызывать аллергические реакции.

Препарат ИМАТИНИБ-ТЛ 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.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

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

Форма выпуска

Капсулы 50 мг и 100 мг.

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.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии потребителей

ООО «Технология лекарств», Российская Федерация

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

E-mail: info@drugsformulation.ru

Производитель

АО «ОРТАТ», Российская Федерация

Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, микрорайон Харитоново

Телефон/факс: +7 (4942) 65-08-06

E-mail: pharm@ortat.ru