



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛП-002478

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	Общество с ограниченной ответственностью "Технология лекарств" (ООО "Технология лекарств"), Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	141400, Московская обл., г. Химки, ул. Рабочая, д. 2а, стр. 31, пом. 21
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	26.05.2014
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	31.12.2025
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	11.12.2023
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	ИМАТИНИБ-ТЛ
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Иматиниб
Лекарственная форма	капсулы
Дозировка	50 мг, 100 мг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
иматиниба мезилат 59.75/119.50 мг (в пересчете на основание иматиниб 50.00/100.00 мг), вспомогательные вещества (целлюлоза микрокристаллическая тип 102, кросповидон, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат, капсула твердая желатиновая № 3 [корпус: титана диоксид, желатин, крышка: краситель азорубин (Е122), краситель желтый солнечный закат (Е110), титана диоксид, желатин]/капсула твердая желатиновая № 1 [корпус: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин, крышка: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин])	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	капсулы, 50 мг, 100 мг (контурная ячейковая упаковка) 10 x 6/10/12 (пачка картонная); капсулы, 50 мг, 100 мг (банка) 60/100/120 x 1 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛП-002478-260514

052210

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения

Производитель (Все стадии производства)

Акционерное общество "ОРТАТ"
(АО "ОРТАТ"), Россия

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

Заместитель Министра

(подпись)

С.В. Глаголев

М.П.

ЛП-002478 от 11.12.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ

от 04.12.2023 № 25499

(Входящий МЗ № 4263877)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

ИМАТИНИБ-ТЛ

наименование лекарственного препарата

капсулы 50 мг, 100 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «ОРТАТ», Российская Федерация

(наименование производителя, страна)

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «___» _____ 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Условия хранения В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.	Условия хранения При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.
Форма выпуска Капсулы 50 мг и 100 мг. По 60, или 100, или 120 капсул в банку (из полиэтилена или полипропилена) для лекарственных средств, укупоренную крышкой полимерной. Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.	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.

Старая редакция	Новая редакция
	Каждую банку, 6, 10, или 12 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.
Владелец регистрационного удостоверения ООО «Технология лекарств», Россия 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/организация, принимающая претензии от потребителей АО «Р-Фарм», Россия Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15 Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20 E-mail: info@rpharm.ru	Владелец регистрационного удостоверения/организация, принимающая претензии от 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 157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново Телефон/факс: +7 (4942) 65-08-06 E-mail: pharm@ortat.ru

Руководитель отдела регистрации
 ООО «Технология лекарств»

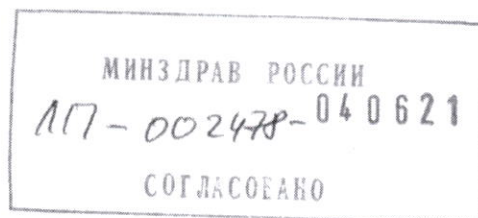


Е.К. Кулаева

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА

ИМАТИНИБ-ТЛ



Регистрационный номер: ЛП-002478

Торговое наименование: ИМАТИНИБ-ТЛ

Международное непатентованное наименование: иматиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав

Одна капсула содержит:

Действующее вещество:

Для дозирования:

	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, кросповидон, кремния диоксид коллоидный (Аэросил), магния стеарат.

Оболочка капсулы

Для дозирования 50 мг: капсула твердая желатиновая № 3 [корпус: титана диоксид, желатин; крышка: краситель азорубин (E122), краситель желтый солнечный закат (E110), титана диоксид, желатин].

Для дозирования 100 мг: капсула твердая желатиновая № 1 [корпус: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин; крышка: титана диоксид, краситель железа оксид желтый, желатин].

Описание

Для дозирования 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 3 с корпусом белого цвета и крышкой оранжевого цвета.

Для дозирования 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: противоопухолевое средство – протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент BCR-ABL-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена BCR (breakpoint cluster region) и протоонкогена ABL (Abelson), на клеточном уровне, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих BCR-ABL-тирозинкиназу, включая незрелые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по филадельфийской хромосоме (Ph+) хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ).

Иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-позитивные колонии, полученные из клеток крови больных ХМЛ.

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

Активация рецепторов к факторам роста тромбоцитов или ABL-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ), так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза (ГЭС/ХЭЛ) и взрывающейся дерматофибросаркомы. Активация c-Kit-рецептора тирозинкиназы и рецепторов к факторам роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза. Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающие в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, c-Kit-рецептора и ABL-фрагмента тирозинкиназы.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98 %. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) составляет 40–60 %. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров (по сравнению с приемом натощак) отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови примерно на 11 %, AUC – примерно

на 7,4 %) и замедление скорости всасывания (увеличение времени достижения максимальной концентрации иматиниба в плазме крови на 1,5 ч).

Распределение

По данным *in vitro*, при клинически значимых концентрациях иматиниба его связывание с белками плазмы крови составляет около 95 % (главным образом с альбумином и кислым альфа-гликопротеином, в незначительной степени – с липопротеином).

Метаболизм

Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровяном русле, является N-деметилированное пиперазиновое производное, которое *in vitro* обладает фармакологической активностью, сходной с таковой неизмененного исходного вещества. Значение AUC для метаболита составляет лишь 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

Выведение

После применения внутрь ^{14}C -меченого иматиниба за 7 дней было выведено с калом 68 % введенной дозы и с мочой – 13 % дозы. В неизмененном виде выводится около 25 % дозы (20 % с калом и 5 % с мочой). Остальное количество иматиниба выводится в виде метаболитов.

Период полувыведения иматиниба у здоровых добровольцев составил около 18 ч. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы. При применении повторных доз, назначаемых 1 раз в день, фармакокинетика иматиниба не изменялась. Значение равновесной концентрации превышало значение исходной в 1,5–2,5 раза.

Фармакокинетика в отдельных группах пациентов

В группе лиц старше 65 лет было выявлено увеличение объема распределения на 12 %, что представляется клинически незначимым. Было отмечено влияние массы тела на величину клиренса иматиниба. Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг – 11,8 л/ч, однако эти различия не представляются настолько существенными, чтобы требовалось изменение дозы препарата в зависимости от массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными препаратами несут незначительные изменения дозы.

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание препарата при приеме внутрь. AUC в диапазоне доз 260 и 340 мг/м² сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 и 600 мг соответственно. При сравнении значений

AUC₀₋₂₄ на 1-й и 8-й дни после повторного приема препарата в дозе 340 мг/м² 1 раз в сутки отмечается 1,7-кратная кумуляция иматиниба.

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

При применении иматиниба у пациентов с *легкими или умеренными нарушениями функции почек* (клиренс креатинина >30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции препарата в плазме примерно в 1,5–2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом).

Корреляции между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) у детей и взрослых.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации или бластного криза у детей и взрослых.
- Впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в монотерапии.
- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ), связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов у взрослых пациентов.
- Системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit-мутации или с неизвестным c-Kit-мутационным статусом.
- Гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), позитивные по c-Kit (CD 117), у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия у пациентов с ГИСО, позитивными по c-Kit (CD 117).
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома 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 Rh+ ОЛЛ;
 - до 2 лет – у пациентов с Rh+ 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:

- у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести;
- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени тяжести;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Данные исследований

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

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

У кроликов в дозах, в 1,5 раза превышающих максимально допустимую дозу для человека, равную 800 мг/сут, исходя из площади поверхности тела, никакого влияния на

репродуктивные параметры в отношении мест имплантации, количества живых плодов, соотношения полов или веса плода не наблюдалось. Обследование плодов не выявило каких-либо морфологических изменений, связанных с применением препарата.

В исследованиях пре- и постнатального развития у крыс беременные самки получали пероральные дозы иматиниба во время периода гестации (ораногенез) и лактации в дозах до 45 мг/кг/сут. У пяти животных было отмечено появление красных вагинальных выделений в группе, получавшей препарат в дозе до 45 мг/кг/сут, на 14-й и 15-й дни гестации, значимость которых неизвестна, поскольку у всех самок рождалось жизнеспособное потомство и ни у одной не было отмечено увеличенной постимплантационной гибели плодов. Другие побочные эффекты, отмеченные только при приеме препарата в дозе 45 мг/кг/сут (что примерно равно половине максимально допустимой дозы для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела), включали увеличение числа мертворожденного потомства и потомства, умирающего между 0-м и 4-м днями после родов. У потомства поколения F1 при том же уровне дозы наблюдалось снижение средней массы тела с момента рождения до момента умерщвления по окончании исследования; несколько снижалось количество самцов, достигающих периода половозрелости. Иных значительных изменений в параметрах развития или поведения отмечено не было. На фертильности поколения F1 прием препарата никак не сказывался, однако в ходе исследования были отмечены репродуктивные побочные эффекты в дозе 45 мг/кг/сут, включая увеличение числа резорбций и уменьшение количества жизнеспособных плодов.

Доза препарата, не вызывающая видимых побочных эффектов, как для материнских животных, так и для поколения F1 составляла 15 мг/кг/сут.

Контрацепция

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

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях на животных отмечалось, что применение препарата может оказывать эмбриональное воздействие.

Данные о применении препарата во время беременности отсутствуют. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороков развития у детей пациенток,

принимавших препарат во время беременности. Результаты исследований на крысах показали, что иматиниб оказывал тератогенное воздействие в дозах, равных максимально допустимой рекомендуемой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела.

Лактация

Как иматиниб, так и его активный метаболит могут выделяться с молоком человека. Отношение концентрации в молоке к концентрации в плазме крови для иматиниба и его метаболита составило 0,5 и 0,9 соответственно, что свидетельствует о большей концентрации метаболита в грудном молоке. Принимая во внимание суммированное количество метаболита и неизмененного вещества, а также учитывая максимальное суточное потребление молока грудным младенцем, ожидается, что полученная с молоком доза иматиниба будет низкой (около 10 % от терапевтической дозы). Однако в связи с наличием вероятности развития серьезных побочных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема препарата.

Влияние на фертильность

Исследования влияния иматиниба на фертильность и сперматогенез у мужчин не проводились. Пациентам мужского пола, получающим препарат, по данному вопросу следует обратиться за консультацией к лечащему врачу.

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 до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

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

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

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

- с 400 до 600 мг/сут или до 800 мг/сут у пациентов в хронической фазе заболевания;
- с 600 до 800 мг/сут у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе.

Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у детей старше 2 лет основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая суточная доза составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема – утром и вечером.

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

Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая суточная доза составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

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

При МДС/МПЗ рекомендуемая доза препарата Иматиниб-ТЛ составляет 400 мг/сут.

При системном мастоцитозе (СМ) при отсутствии D816V c-Kit-мутации рекомендуемая доза иматиниба составляет 400 мг/сут.

При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут.

При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов Fip likel и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

При ГЭС и/или ХЭЛ у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленными аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточной

эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

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

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию иматинибом следует прекратить.

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

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

Коррекция режима дозирования

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести иматиниб следует применять в минимальной дозе 400 мг/сут. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени тяжести.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Иматиниб-ТЛ следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг/сут, соблюдая осторожность.

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

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения ситуации. Затем лечение

может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и повышении активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) соответственно лечение препаратом следует временно приостановить до тех пор, пока концентрация билирубина не снизится до значения менее $1,5 \times \text{ВГН}$, а активность «печеночных» трансаминаз – до значения менее $2,5 \times \text{ВГН}$.

Терапию препаратом Иматиниб-ТЛ возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых пациентов дозу уменьшают с 400 до 300 мг/сут или с 600 до 400 мг/сут либо с 800 до 600 мг/сут, у детей – с 340 до 260 мг/м²/сут.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны крови и лимфатической системы (тяжелая тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени тяжести)

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений (НЯ).

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

1. Отменить препарат Иматиниб-ТЛ до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а абсолютное количество тромбоцитов – до $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.
2. Возобновить лечение препаратом Иматиниб-ТЛ в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых составляет 400 мг, для детей – 340 мг/м²), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических (МДС)/миелопролиферативных заболеваниях (МПЗ), системном мастоцитозе и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. Отменить препарат Иматиниб-ТЛ до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, а количество тромбоцитов – $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.
2. Возобновить лечение препаратом Иматиниб-ТЛ в дозе, применяемой до прерывания терапии.

3. В случае повторного снижения количества нейтрофилов $<1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиниб-ТЛ в уменьшенной дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м²).

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

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

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

1. Отменить препарат Иматиниб-ТЛ до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.
2. Возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.

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

Побочное действие

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата в клинических исследованиях испытывают те или иные НЯ. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) ($>10\%$), связанными с приемом иматиниба, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, мышечные

судороги, скелетно-мышечная боль, кожная сыпь, повышенная утомляемость, боль в животе. Часто отмечались периферические отеки, преимущественно в периорбитальной области, и отеки нижних конечностей.

В основном эти НЯ были легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с препаратом, потребовалась 2–5 % пациентов.

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

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

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

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные реакции, перечисленные ниже по органам и системам, с указанием частоты их возникновения в порядке уменьшения частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), в том числе отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – опоясывающий герпес, простой герпес, назофарингит, пневмония¹, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко – микоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто – тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия,

лимфаденопатия; редко – гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия (ТМА).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – анорексия; нечасто – гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия; редко – гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения со стороны психики: часто – бессонница; нечасто – депрессия, снижение либидо, тревога; редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль²; часто – головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезия; нечасто – мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт, отек мозга; редко – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальное кровоизлияние, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения; нечасто – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру, ретинальное кровоизлияние, блефарит, макулярный отек; редко – катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто – вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – ощущение сердцебиения, тахикардия, хроническая³ сердечная недостаточность, отек легких; редко – аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»⁴, кровоизлияние⁴; нечасто – артериальная гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – одышка, носовое кровотечение, кашель; нечасто – плевральный выпот⁵, боль в глотке или гортани, фарингит; редко – плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто – тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в животе⁶; часто – вздутие живота, метеоризм, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота

кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит; редко – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление толстой кишки.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – повышение активности «печеночных» ферментов; нечасто – желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; редко – печеночная недостаточность⁹, некроз печени⁹.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: очень часто – периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь; часто – кожный зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто – пустулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь; редко – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса–Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечные спазмы и судороги, костно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях⁸; часто – припухание суставов; нечасто – скованность мышц и суставов; редко – мышечная слабость, артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто – гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость; часто – слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь; нечасто – боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные исследования: очень часто – увеличение массы тела; часто – снижение массы тела; нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; редко – повышение активности амилазы в плазме крови.

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

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

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

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

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

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

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

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

При применении иматиниба в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НЛР, перечисленные ниже по органам и системам, с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), в том числе отдельные сообщения. Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НЛР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным (частота неизвестна).

Инфекционные и паразитарные заболевания: частота неизвестна – реактивация вируса гепатита В.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердца: редко – перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – тромбоз/эмболия; очень редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – острая дыхательная недостаточность¹, интерстициальная болезнь легких.

Желудочно-кишечные нарушения: нечасто – паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ²; редко – дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: нечасто – ладонно-подошвенная эритродизестезия; редко – лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; очень редко – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), псевдопорфирия.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: редко – аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия; частота неизвестна – замедление роста у детей.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы: очень редко – кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко – синдром лизиса опухоли.

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

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

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

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

Угнетение кроветворения

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

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное ее некрозом). В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой

эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). У пациентов с ХМЛ, у которых угнетение кроветворения отмечалось до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечаются кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. Установлено, что у пациентов с лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения/кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

Отеки и задержка жидкости

Отеки являются частым побочным эффектом иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависят от дозы и, по-видимому, коррелируют с концентрацией иматиниба в плазме крови. Чаще всего возникает периорбитальный отек, с несколько меньшей частотой – отек нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. Сочетанные побочные эффекты, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них, могут быть квалифицированы как задержка жидкости и в некоторых случаях могут достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

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

Сыпь и тяжелые кожные НРЛ

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла разрешаться самостоятельно, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия.

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

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

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых 2 месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявлялось и спустя 6–12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1–4 недель.

Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, иногда сопровождавшихся летальным исходом.

Гипофосфатемия

При применении препарата по всем показаниям отмечено сравнительно частое уменьшение фосфатов в сыворотке крови и развитие гипофосфатемии (вплоть до 3-й и 4-й степени), однако причины и клиническая значимость данных явлений не установлены. Отмечено, что иматиниб ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты у человека, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK-L). Продолжительное ингибирование остеокластической активности по принципу отрицательной обратной связи может привести к увеличению концентрации паратгормона. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НЯ со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани, таких как переломы костей, не выявлена. В программе всех клинических исследований иматиниба рутинное определение содержания фосфатов в сыворотке крови не проводилось.

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

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

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

Синдром лизиса опухоли

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

Задержка роста у детей

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

Тяжелые НР со стороны дыхательной системы

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

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях отмечено развитие цитопении, в особенности нейтропении и тромбоцитопении, с немного более высокой частотой развития при применении препарата в дозах ≥ 750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 3-й или 4-й степени была в 4–6 раз выше в фазе бластного криза и в фазе акселерации (59 % к 64 %

и 44 % к 63 % для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с таковой у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (16,7 % для нейтропении и 8,9 % для тромбоцитопении). У пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе нейтропения 4-й степени (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) и тромбоцитопения 4-й степени ($<10 \times 10^9/\text{л}$) отмечены у 3,6 % и <1 % пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляла от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой препарата, в редких случаях приводя к полной отмене терапии препаратом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3-й и 4-й степени у детей с ХМЛ была цитотоксичность, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, которые наиболее часто развивались в первые несколько месяцев терапии препаратом.

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

Биохимические показатели

Отмечены случаи увеличения активности трансаминаз (<5 %) и концентрации билирубина (<1 %) тяжелой степени, которые успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой терапии (средняя продолжительность данных эпизодов составляла 1 неделю). Отмена лечения иматинибом в связи с патологическими изменениями лабораторных показателей функции печени потребовалась менее чем 1 % пациентов с ХМЛ. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови 3-й и 4-й степени у пациентов с желудочно-кишечными стромальными опухолями отмечено в 6,8 и 4,8 % случаев. Увеличение концентрации билирубина отмечено менее чем в 3 % случаев.

Зарегистрированы также случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались случаи передозировки иматиниба. В целом исход случаев передозировки иматиниба был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов).

Антидот к иматинибу неизвестен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Передозировка у взрослых

При приеме иматиниба в дозе 1200–1600 мг в течение 1–10 дней у пациентов наблюдались: тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость лица, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

При приеме иматиниба в дозе 1800–3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг/сут в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение в крови концентрации креатинфосфокиназы, билирубина, желудочно-кишечные боли.

При приеме иматиниба в дозе 6400 мг однократно (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз в плазме крови.

При приеме иматиниба в дозе 8–10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Передозировка у детей и подростков

При приеме иматиниба в дозе 400 мг однократно у детей в возрасте 3 лет отмечались рвота, анорексия, диарея, а в дозе 980 мг – снижение числа лейкоцитов и диарея.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении препарата Иматиниб-ТЛ с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, например, ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, талапревир, нелфинавир, боцепревир), противогрибковыми препаратами группы азолов (в том числе такими, как кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при

одновременном применении иматиниба с препаратами – ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противосудорожных препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии.

Следует избегать одновременного применения иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение максимальной концентрации и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Иматиниб-ТЛ и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, такими, как циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин).

Препарат Иматиниб-ТЛ может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепинов, диgidропиридина, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, большинства ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в том числе статинов).

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

При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и в конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования препарата Иматиниб-ТЛ.

В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос о применении низкомолекулярных гепаринов.

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

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной печеночной токсичности в виде повышения активности «печеночных» трансаминаз и гипербилирубинемии.

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4.

При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное замедление метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением максимальной концентрации и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с иматинибом не требуется изменения режима дозирования. *In vitro* иматиниб ингибирует O-глюкуронидацию ацетаминофена/парацетамола (константа ингибирования (K_i) – 58,5 мкМ). Однако применение иматиниба (в дозе 400 мг/сут в течение 8 дней) с ацетаминофеном/парацетамолом (однократный прием 1000 мг на 8-й день) у пациентов с ХМЛ не приводило к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменялась при однократном приеме ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетике или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах более 400 мг/сут с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

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

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

Особые указания

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

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

Дети и подростки

Опыт лечения иматинибом детей младше 2 лет с ХМЛ ограничен, опыт применения препарата по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет, опыт применения препарата у детей с ОЛЛ младше 1 года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост у детей неизвестны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих иматиниб.

Задержка жидкости

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

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

Контроль лабораторных показателей

Гематологические показатели

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

Функция печени

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

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не имеет значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушением функции почек

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

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

Гипотиреоз

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

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

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

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

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

Кровотечение из органов ЖКТ

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями в клинических исследованиях III фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9 % случаев; в исследованиях II фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 (5,4 %) пациентов, кровотечения из опухолевых очагов – у 4 (2,7 %) пациентов.

Кровотечения наблюдались как из органов брюшной полости, так и из печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов. Кроме того, в пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром), редкой причине желудочно-кишечного кровотечения, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ, ОЛЛ и другими заболеваниями.

Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и др.) в начале и на всем протяжении терапии иматинибом. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом.

Синдром лизиса опухоли

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

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами – ингибиторами BCR-ABL-тирозинкиназы, такими как иматиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, потребовавшее трансплантации печени или закончившееся летальным исходом.

Перед началом терапии иматинибом всех пациентов необходимо обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию иматинибом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в том числе при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии иматинибом, так и пациентов, получающих

терапию иматинибом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии иматинибом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы было ассоциировано с развитием ТМА, включая отдельные сообщения на фоне проводимой терапии иматинибом. При появлении у пациента, получающего иматиниб, лабораторных или клинических признаков ТМА необходимо прекратить терапию и провести тщательную оценку ТМА, включая определение активности металлопротеиназы ADAMTS13 и уровня антиADAMTS13-антител (иммуноглобулинов) в плазме крови. В случае повышения уровня антиADAMTS13-антител одновременно с низкой активностью ADAMTS13 в плазме крови терапию иматинибом возобновлять не следует.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия иматиниба, такие как головокружение и затуманивание зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций. В связи с этим пациентам, получающим иматиниб, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных НЯ следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг и 100 мг.

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

Каждую банку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

В защищенном от света месте, 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

ООО «Технология лекарств», Россия

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/организация, принимающая претензии от потребителей

АО «Р-Фарм», Россия

Российская Федерация, Ярославская обл., г.о. г. Ярославль, г. Ярославль, ул. Громова, д. 15

Телефон/факс: +7 (4852) 40-30-20

E-mail: info@rpharm.ru

Руководитель отдела регистрации

ООО «Технология лекарств»



Е.К. Кулаева