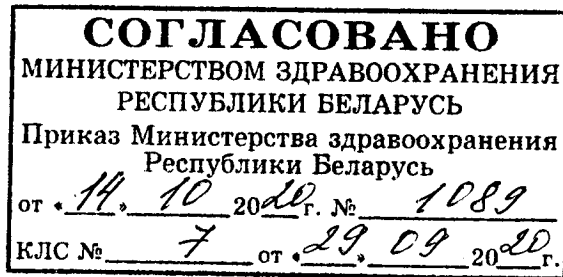


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для пациентов)

по медицинскому применению лекарственного средства ИМАТИНИБ

Название лекарственного средства: Иматиниб

Международное непатентованное название: иматиниб (imatinib)

Описание: капсулы твердые желатиновые, номер 0, белого цвета.

Состав: активное вещество: иматиниб – 100 мг (в виде иматиниба мезилата),

вспомогательные вещества: кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат,

состав оболочки капсулы: титана диоксид (E 171), желатин.

Форма выпуска: капсулы 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01XE01.

Фармакологические свойства

Противоопухолевое средство, ингибитор тирозинкиназ. Иматиниб эффективно ингибирует фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу *in vitro*, на клеточном и *in vivo* уровнях. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, позитивных по Bcr-Abl, а также незрелых лейкоэмических клеток, полученных от пациентов, страдающих хроническим миелолейкозом с наличием филадельфийской хромосомы (Ph⁺) и острым лимфобластным лейкозом. *In vivo* соединение проявляет противоопухолевую активность при монотерапии на модели Bcr-Abl-позитивных клеток опухоли у животных. Кроме того, иматиниб является ингибитором рецепторов тирозинкиназы для фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-Kit, а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые вышеназванными факторами. *In vitro* иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), экспрессирующих Kit-мутации.

Показания к применению

- лечение взрослых и детей с впервые диагностированным хроническим миелоидным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph⁺ ХМЛ) для тех, у кого трансплантация костного мозга не рассматривается как терапия первой линии;
- лечение взрослых и детей, страдающих Ph⁺ ХМЛ в фазе бластного криза или фазе акселерации, а также для лечения в хронической фазе при неэффективности предварительно проведенного лечения интерфероном альфа;
- лечение взрослых и детей, страдающих впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом с фильдельфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ) в составе химиотерапии;
- лечение взрослых с рецидивирующим или рефрактерным Ph⁺ ОЛЛ (как монотерапия);

- лечение взрослых с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями (MDS/MPD), связанными с генетической перестройкой рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR);

- лечение взрослых с поздними стадиями гиперэозинофильного синдрома и/или хронической эозинофильной лейкемией (HES/CEL) с перестройкой генов FIP1L1-PDGFR α .

Эффект от применения Иматиниба при трансплантации костного мозга изучен недостаточно.

Лекарственное средство также показано для:

- лечения взрослых с Kit (CD117) положительными неоперабельными и/или метастазирующими злокачественными желудочно-кишечными стромальными опухолями (GIST);

- вспомогательной терапии взрослых пациентов с высоким риском рецидива после удаления Kit (CD117)-положительной GIST. Пациентам с низким или очень низким риском рецидива применение вспомогательной терапии не показано;

- лечение взрослых с неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выходящей дерматофибросаркомой (DFSP) и рецидивирующей или метастазирующей DFSP у взрослых пациентов, которым не показано хирургическое вмешательство.

У взрослых и детей эффективность иматиниба оценивается на основании данных о частоте общего гематологического и цитогенетического ответа и времени выживаемости без прогрессирования при ХМЛ, частоты гематологического и цитогенетического ответа при Ph+ ОЛЛ, MDS/MPD, частоты гематологического ответа при HES/CEL и частоты объективного ответа у взрослых пациентов с неоперабельными и/или метастазирующими GIST и DFSP, а также выживаемости без прогрессирования при адъювантной терапии пациентов с GIST. Опыт применения иматиниба у пациентов с MDS/MPD, ассоциированными с генной перестройкой PDGFR очень ограничен. За исключением впервые диагностированной ХМЛ в хронической фазе, контролируемых исследований, доказывающих клиническую пользу или увеличение выживаемости при этих заболеваниях, не проводилось.

Способ применения и дозы

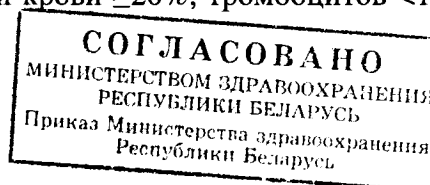
Лечение должен проводить врач, имеющий опыт лечения пациентов со злокачественными новообразованиями крови и злокачественными саркомами, в зависимости от нозологии. Назначенные дозы следует принимать внутрь во время еды, запивая большим количеством воды, чтобы свести к минимуму риск раздражения желудочно-кишечного тракта. Иматиниб в дозах 400 или 600 мг принимают один раз в сутки, тогда как дозу в 800 мг следует принимать по 400 мг 2 раза в сутки, утром и вечером. Если пациент не может проглотить капсулу, ее содержимое можно растворить в стакане с негазированной водой или в яблочном соке. Суспензию следует принять сразу же после приготовления. Поскольку в исследованиях на животных выявлена репродуктивная токсичность, и потенциальный риск для плода человека неизвестен, женщинам детородного возраста, открывающим капсулы, следует соблюдать осторожность при обработке содержимого и избегать контакта с кожей, глазами или дыханием. После работы с открытыми капсулами следует немедленно вымыть руки.

Режим дозирования:

Хронический миелолейкоз у взрослых пациентов

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки для лечения взрослых пациентов с ХМЛ в хронической фазе. Хроническая фаза ХМЛ определяется по следующему критерию: бласты < 15% в крови и костном мозге, базофилы периферической крови < 20%, тромбоциты > 100x10⁹/л.

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 600 мг/день для взрослых пациентов в фазе акселерации. Фаза акселерации определяется по следующим параметрам: 15% ≤ бластов < 30% в крови или костном мозге, бластов с промиелоцитами ≥ 30% в крови или костном мозге (при условии, что бластов < 30%), базофилов периферической крови ≥ 20%, тромбоцитов < 100x10⁹/л независимо от терапии.



Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 600 мг/день для взрослых пациентов при бластном кризе. Бластный криз определяется по следующими параметрам: уровень бластов $\geq 30\%$ в крови или костном мозге или наличие экстрамедуллярной болезни отличной от гепатоспленомегалии.

Длительность лечения: в клинических исследованиях лечение иматинибом продолжалось на протяжении всей болезни. Эффект прекращения лечения после достижения полного цитогенетического ответа не исследовался.

Доза увеличивается с 400 мг до 600 мг или 800 мг у пациентов с хронической фазой заболевания, или от 600 мг до максимальной 800 мг (назначается по 400 мг дважды в день) у пациентов в фазе акселерации или при бластном кризе только при отсутствии тяжелых неблагоприятных реакций и при отсутствии не связанной с лейкоемией тяжелой нейтропении или тромбоцитопении. Такое повышение дозы может быть необходимо в следующих случаях: прогрессирование заболевания (на любой стадии), отсутствие удовлетворительного гематологического ответа через 3 месяца после начала лечения, отсутствие цитогенетического ответа после 12 месяцев терапии, утрата ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. При дальнейшем увеличении дозы необходим тщательный мониторинг за состоянием пациентов, учитывая повышение частоты нежелательных реакций при применении иматиниба в высокой дозе.

Хронический миелолейкоз у детей

Доза для детей рассчитывается с учетом площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Для детей в хронической или прогрессирующей фазе рекомендуемая доза составляет 340 $\text{мг}/\text{м}^2$ (не превышая общую дозу 800 мг). Терапия назначается в виде однократного приема иматиниба или дозу можно разделить на два приема - один утром, один вечером. Рекомендуемая доза основывается на малом числе пациентов-детей. Отсутствует опыт применения у детей в возрасте до 2 лет.

Дозу увеличивают от 340 $\text{мг}/\text{м}^2$ до 570 $\text{мг}/\text{м}^2$ (не превышая общую дозу 800 мг) при отсутствии у детей тяжелых неблагоприятных реакций и тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкоемией при следующих условиях: прогрессирование заболевания (в любое время); невозможность получения удовлетворительного гематологического ответа после 3-х месяцев лечения; невозможность достижения цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; или утрата ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Пациенты должны тщательно наблюдаться при дальнейшем увеличении дозы с целью мониторинга неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением иматиниба в высокой дозе.

Острый лимфобластный лейкоз с позитивной филадельфийской хромосомой у взрослых пациентов

Рекомендуемая доза Иматиниба для лечения пациентов с впервые диагностированным Ph^+ ОЛЛ составляет 600 мг в сутки. Терапия при этом заболевании должна проводиться под наблюдением эксперта в области гематологии на всех этапах лечения.

Длительность лечения: В соответствии с имеющимися данными показано, что иматиниб эффективен и безопасен при приеме 600 мг/день в сочетании с химиотерапией в фазе индукции, консолидации и фазе поддерживающей химиотерапии для взрослых пациентов с диагностированным Ph^+ ОЛЛ. Длительность терапии иматинибом может варьировать в соответствии с выбранной программой лечения, но более длительный прием иматиниба показывает наилучшие результаты.

Для взрослых пациентов в случае возобновления или не поддающейся лечению Ph^+ ОЛЛ монотерапия иматинибом в дозе 600 мг/день безопасна, эффективна и может применяться на протяжении всего заболевания.

Острый лимфобластный лейкоз с позитивной филадельфийской хромосомой у детей

Рекомендуемая доза рассчитывается с учетом площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Иматиниб в дозе 340 $\text{мг}/\text{м}^2$ рекомендуется для ежедневного приема для лечения детей с Ph^+ ОЛЛ (не превышая общую дозу 600 мг).

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки для лечения взрослых пациентов с MDS/MPD.

Длительность лечения: До настоящего момента было выполнено только одно клиническое исследование, в котором иматиниб применялся на протяжении всего заболевания. В момент анализа медиана длительности лечения составляла 47 месяцев (24 дня - 60 месяцев).

Гиперэозинофильный синдром и/или хроническая эозинофильная лейкемия (HES/CEL)

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 100 мг в сутки для лечения пациентов с HES/CEL. Увеличение дозы от 100 мг до 400 мг может быть выполнено при отсутствии нежелательных реакций и в случае недостаточного ответа на терапию.

Терапию следует продолжать, пока у пациента наблюдается положительный клинический ответ на проводимое лечение.

Стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST)

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки для лечения пациентов с неоперабельными и/или метастатическими GIST. Данные о влиянии увеличения дозы с 400 мг до 600 мг или 800 мг для пациентов, у которых болезнь прогрессирует на фоне низких доз, ограничены.

Длительность лечения: В клинических исследованиях при лечении GIST прием иматиниба продолжался на протяжении всей болезни. На момент анализа данных медиана времени приема составила 7 месяцев (от 7 дней до 13 месяцев). Эффект прекращения лечения после достижения ответа не исследовался.

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки для адъювантного лечения взрослых пациентов после резекции GIST. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена. Длительность лечения в клиническом исследовании по данному показанию составила 36 месяцев.

Выбухающая дерматофибросаркома (DFSP)

Рекомендуемая доза Иматиниба составляет 800 мг/сутки у взрослых пациентов с DFSP.

Коррекция дозы при развитии нежелательных реакций

Негематологические неблагоприятные реакции

В случае развития тяжёлых негематологических побочных реакций необходимо приостановить применение Иматиниба до исчезновения этих явлений, после чего лечение препаратом можно возобновить с учетом тяжести проявленной реакции.

При повышении уровня билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы или повышении уровня печеночных трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, прием иматиниба необходимо приостановить до тех пор, пока концентрация билирубина не снизится до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 1,5 раза, а уровень печеночных трансаминаз – до уровня, превышающего верхнюю границу нормы менее чем в 2,5 раза. После этого лечение иматинибом может быть продолжено в сниженной суточной дозе. Для взрослых доза уменьшается с 400 до 300 мг в сутки или с 600 до 400 мг в сутки, или с 800 до 600 мг в сутки. Для детей - с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Гематологические неблагоприятные реакции

При развитии выраженной нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или снижение его дозы, как указано в таблице.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении:

HES/CEL (начальная доза 100 мг)	Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) <1,0 x 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <50 x 10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1,5 x 10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥75 x 10 ⁹ /л. 2. Возобновить лечение Иматинибом в начальной дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции)
Хроническая фаза	АКН <1,0 x 10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1,5 x 10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥75 x 10 ⁹ /л.

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

<p>ХМЛ, MDS/MPD и GIST (начальная доза 400 мг) HES/CEL (доза 400 мг)</p>	<p>и/или тромбоцитов <math><50 \times 10^9/\text{л}</math></p>	<p>абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение Иматинибом в предыдущей дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции). 3. В случае повторного снижения числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 300 мг.</p>
<p>Хроническая фаза ХМЛ у детей (в дозе 340 мг/м²)</p>	<p>АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение Иматинибом в начальной дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции). 3. В случае повторного снижения числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 260 мг.</p>
<p>Фаза акселерации ХМЛ и бластный криз, (Ph+ОЛЛ) (начальная доза 600 мг)</p>	<p>^aАКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоциты $< 10 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>1. Проверить связь цитопении с лейкемией (исследование костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкемией, уменьшить дозу до 400 мг. 3. Если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг. 4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкемией не подтверждена, приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение в дозе 300 мг.</p>
<p>Фаза акселерации ХМЛ и бластный криз у детей (начальная доза 340 мг/м²)</p>	<p>^aАКН $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>1. Проверить связь цитопении с лейкемией (исследование костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкемией, уменьшить дозу Иматиниба до 260 мг/м². 3. Если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 200 мг/м². 4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкемией не подтверждена, приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение в дозе 200 мг/м².</p>
<p>DFSP (начальная доза 800 мг)</p>	<p>АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$</p>	<p>1. Приостановить лечение до тех пор, пока АКН не станет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение Иматинибом в дозе 600 мг. 3. В случае повторного снижения АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов</p>

СОУЛАСОВАЊО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

		повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 400 мг.
^a -появились через 1 месяц от начала лечения		

Дозирование в особых группах пациентов:

Дети

Клинический опыт по применению иматиниба для лечения детей в возрасте младше 2 лет, страдающих хроническим миелолейкозом, и детей младше 1 года с Ph+ ОЛЛЛ отсутствует. Существует ограниченный опыт применения иматиниба у детей с MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL.

Безопасность и эффективность применения иматиниба у детей в возрасте менее 18 лет с MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL не подтверждены результатами клинических испытаний. В соответствии с доступными в настоящее время опубликованными данными невозможно дать рекомендаций по дозировке лекарственного средства.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени следует назначать минимальную рекомендуемую дозу 400 мг/сутки или менее в случае плохой переносимости.

Классификация нарушений функции печени:

Нарушение функции печени	Функциональные тесты печени
Легкое	Общий билирубин: = 1,5 ВГН АСТ: >ВГН (нормальный показатель или <ВГН, если общий билирубин >ВГН)
Умеренное	Общий билирубин: >1,5 - 3,0 ВГН АСТ: любое значение
Тяжелое	Общий билирубин: >3 - 10 ВГН АСТ: любое значение

ВГН = верхняя граница нормы при назначенной терапии

АСТ = аспартатаминотрансфераза

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек или пациентам, находящимся на диализе, препарат назначают в минимальной начальной дозе 400 мг. Тем не менее, при лечении этой категории пациентов следует соблюдать осторожность. При непереносимости дозу препарата можно снижать. При хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу можно увеличить.

Пожилые пациенты

Фармакокинетика иматиниба специально не изучалась у пожилых людей. Не наблюдалось статистически значимых фармакокинетических различий, зависящих от возраста, у взрослых пациентов в клинических исследованиях, в которые было включено более 20% пациентов 65 лет и старше. Нет необходимости в специальных рекомендациях по подбору дозы для пожилых людей.

Побочное действие

Пациенты с терминальной стадией злокачественного процесса могут иметь множественные сопутствующие нарушения, затрудняющие оценку нежелательных реакций из-за целого ряда симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных средств.

В клинических исследованиях ХМЛ отмена лекарственного средства при возникновении нежелательных реакций, связанных с приемом лекарственного средства, наблюдалась у 2,4% продиагностированных пациентов, 4% пациентов в поздней хронической фазе после неудачной терапии интерфероном, 4% пациентов в фазе акселерации после неудачи терапии интерфероном и 5% пациентов с бластным кризом после неудачной терапии интерфероном. В

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

клиническом исследовании лечения иматинибом GIST лекарство было отменено у 4% пациентов по причине возникновения неблагоприятных реакций.

Нежелательные реакции были одинаковы при всех показаниях, исключая 2 вида. Миелосупрессия чаще наблюдалась у пациентов с ХМЖЛ, чем у пациентов с GIST, которая возможно связана с течением самой болезни. В клиническом исследовании у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим GIST 7 (5%) пациентов перенесли желудочно-кишечное кровотечение CTC 3/4 степени (3 пациента), внутриопухолевое кровотечение (3 пациента) или оба вида кровотечений (1 пациент). Желудочно-кишечные кровотечения могут быть в месте локализации GIST. Желудочно-кишечные и опухолевые кровотечения могут быть серьезными и иногда фатальными. Наиболее часто сообщалось (>10%) о нежелательных реакциях, связанных с приемом лекарственного средства, таких как легкая тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, миалгия, мышечные судороги и сыпь. Поверхностный отек был наиболее частым нежелательным явлением во всех исследованиях и описывался преимущественно как периорбитальный отек или отек нижних конечностей. Тем не менее, эти отеки в редких случаях были тяжелыми и лечились с помощью диуретиков, другими поддерживающими средствами или уменьшением дозы иматиниба.

При сочетании иматиниба с высокодозовой химиотерапией у пациентов с Ph+ ОЛЛЛ наблюдалась преходящая печеночная токсичность в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирубинемии. При изучении ограниченной базы данных по безопасности нежелательные реакции у детей соотносятся с известным профилем безопасности у взрослых пациентов с Ph+ ОЛЛЛ.

Различные нежелательные реакции, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть в целом квалифицированы как задержка жидкости. Для устранения вышеуказанных нежелательных явлений обычно временно прерывают терапию иматинибом и/или применяют диуретики или другие средства симптоматической терапии. Тем не менее, некоторые из этих реакций могут быть серьезными или жизнеугрожающими и несколько пациентов с бластным кризом умерли по причине плеврального выпота, застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности. Отсутствуют специальные данные по безопасности в клинических испытаниях у детей.

Нежелательные реакции

Нежелательные явления перечислены ниже согласно классификации систем органов и частоты развития.

Определение частоты: очень часто (от 1/10), часто (от 1/100 до 1/10), нечасто (от 1/1000 до 1/100), редко (от 1/10000 до 1/1000), очень редко (до 1/10000), частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным).

Инфекции и инвазии: нечасто – герпес опоясывающий, герпес простой, ринофарингит, пневмония¹, синусит, флегмона, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящего тракта, гастроэнтерит, сепсис; редко – грибковая инфекция; частота неизвестна – реактивация вируса гепатита В¹¹.

Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы): редко - синдром лизиса опухоли; частота неизвестна - кровотечение из опухоли/некроз опухоли*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто - панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто - тромбоцитемия, лимфопения, угнетение функции костного мозга, эозинофилия, лимфаденопатия; редко - гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактический шок*.

Нарушения метаболизма и питания: часто - анорексия; нечасто - гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, обезвоживание, подагра, гиперурикемия, гипергликемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; редко - гиперкалиемия, гипонатриемия.

Психические нарушения: часто - бессонница, нечасто - депрессия, снижение либидо, тревожность; редко - спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль², часто - головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия; нечасто - мигрень, сонливость, потеря сознания, периферическая нейропатия, ухудшение памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, кровоизлияние в мозг; редко - повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва; частота неизвестна - отек головного мозга*.

Нарушения со стороны органа зрения: часто - отек век, усиление слезоотделения, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, сухость глаз, нечеткость зрения; нечасто - ощущение раздражения в глазах, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру, кровоизлияние в сетчатку, блефарит, макулярный отек; редко - катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва; частота неизвестна - кровоизлияние в стекловидное тело*.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта: нечасто - вертиго, звон в ушах, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца: нечасто - пальпитация, тахикардия, застойная сердечная недостаточность³, отек легких; редко - аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот; частота неизвестна - перикардит*, тампонада сердца*.

Нарушения со стороны сосудов⁴: часто - ощущение прилива крови, геморрагии; нечасто - гипертензия, гематомы, субдуральная гематома, ощущение холода в конечностях, артериальная гипотензия, феномен Рейно; частота неизвестна - тромбоз/эмболия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - диспноэ, носовое кровотечение, кашель; нечасто - плевральный выпот⁵, фаринго-ларингеальная боль, фарингит; редко - боль в груди, фиброз легких, легочная гипертензия, легочное кровотечение; частота неизвестна - острая дыхательная недостаточность^{10*}, интерстициальная болезнь легких*.

Желудочно-кишечные нарушения: очень часто - тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе⁶; часто - метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; нечасто - стоматит, язвы ротовой полости, кровотечения из желудочно-кишечного тракта⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота с кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит; редко - колит, кишечная непроходимость, воспалительные процессы в кишечнике; частота неизвестна - непроходимость кишечника*, перфорация ЖКТ*, дивертикулит*, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE)*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящей системы: часто - повышение уровня печеночных ферментов; нечасто - гипербилирубинемия, гепатит, желтуха; редко - печеночная недостаточность⁸, некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - периорбитальный отек, дерматит/экзема/высыпание; часто - зуд, отек лица, сухость кожи, эритема, алоpecia, ночная потливость, реакция фоточувствительности; нечасто - пустулезная сыпь, петехии, повышенная потливость, уртикарии, экхимоз, повышенная склонность к кровоизлияниям, гипотрихоз, гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, ломкость ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, гиперпигментация кожи, буллезные высыпания; редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острое генерализованное экзантематозное пустулезное высыпание; частота неизвестна - ладонно-подошвенная эритродизестезия*, лихеноидный кератоз*, лишай Вильсона*, токсидермальный некролиз*, лекарственная кожная реакция*, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)*, псевдопорфирия*.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани: очень часто - мышечный спазм и судороги, боль в мышцах и костях, в том числе миалгия¹², артралгия, боль в костях⁹; часто - припухлость суставов; нечасто - скованность в суставах и мышцах; редко - мышечная слабость, артрит, рабдомиолиз/миопатия; частота неизвестна - некроз головки бедренной кости*, задержка роста у детей*.

С. Оватулов
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - боль в области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, повышенная частота мочеиспусканий; частота неизвестна – хроническая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушение половой функции, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки; редко – геморрагическое желтое тело/геморрагическая киста яичника.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто - задержка жидкости и отек, утомляемость; часто - слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь; нечасто - боль в груди, недомогание.

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

* Об этих реакциях сообщалось главным образом в период постмаркетингового исследования. Они включают в себя отчеты о спонтанных сообщениях, а также о серьезных неблагоприятных реакциях, зарегистрированных во время текущих исследований, программ расширенного доступа, клинико-фармакологических исследований и эксплоративных исследований по неподобренным показателям. Поскольку об этих реакциях сообщалось на популяции неизвестного размера выборки, невозможно надежно оценить их частоту и подтвердить причинную связь с иматинибом.

1 О пневмонии чаще всего сообщалось у пациентов с трансформированным ХМЛ и у пациентов с GIST.

2 О головной боли чаще всего сообщалось у пациентов с GIST.

3 На основе расчета пациенто-лет, кардиологические явления, включая застойную сердечную недостаточность, чаще наблюдались у пациентов с трансформированным ХМЛ по сравнению с пациентами с хроническим ХМЛ.

4 Ощущение прилива крови чаще наблюдалось у пациентов с GIST, а кровотечения (гематома, геморрагия) - у пациентов с GIST и трансформированным ХМЛ (в фазе акселерации и в фазе бластного криза) по сравнению с пациентами с хроническим ХМЛ.

5 О плевральном выпоте чаще сообщалось у пациентов с GIST и у пациентов с трансформированным ХМЛ (в фазе акселерации и в фазе бластного криза), чем у пациентов с хроническим ХМЛ.

6+7 Боль в животе и кровотечение из желудочно-кишечного тракта чаще всего наблюдались у пациентов с GIST.

8 Сообщалось о нескольких смертельных случаях при печеночной недостаточности и некрозе печени.

9 Скелетно-мышечная боль и связанные с ней реакции наблюдались у пациентов с ХМЛ чаще, чем у пациентов с GIST.

10 Сообщалось о смертельных исходах у пациентов с прогрессирующим заболеванием, тяжелыми инфекциями, тяжелой нейтропенией и другими серьезными состояниями.

11 Сообщалось о реактивации вируса гепатита В в связи с приемом ингибиторов активности тирозинкиназ Vcr-Abl. Несколько неблагоприятных случаев связаны с развитием острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, что привело к трансплантации печени или летальному исходу.

12 Скелетно-мышечная боль во время лечения иматинибом или после прекращения терапии наблюдалась в постмаркетинговый период.

Отклонения в результатах лабораторных анализов

Гематология

Во всех клинических исследованиях при высоких дозах иматиниба ≥ 750 мг при лечении ХМЛ, с высокой частотой (исследование фазы I) развивалась цитопения, в частности нейтропения и

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

тромбоцитопения. Тем не менее, частота выявления цитопении находилась в зависимости от стадии заболевания, частота проявления нейтропении 3 или 4 степени ($AKH < 1,0 \times 10^9/л$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/л$) в 4-6 раз выше при бластном кризе и ускоренной фазе (59-64% и 44-63% для нейтропении и тромбоцитопении, соответственно) по сравнению с показателями у пациентов с первично диагностированной хронической фазой ХМЛ (16,7% нейтропении и 8,9% тромбоцитопении). При первично диагностированной хронической фазе ХМЛ нейтропения ($AKH < 0,5 \times 10^9/л$) и тромбоцитопения ($< 10 \times 10^9/л$) 4 степени наблюдались у 3,6% и у $< 1\%$ пациентов, соответственно. Медиана продолжительности случаев проявления нейтропении и тромбоцитопении обычно находилась в диапазоне от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Эти события обычно регулируются либо уменьшением дозы, либо приостановкой терапии иматинибом, в редких случаях может потребоваться прекращение лечения. В случае ХМЛ у пациентов детского возраста наиболее часто наблюдаемыми токсическими явлениями были цитопения 3 или 4 степени, включающая нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Эти явления, как правило, возникали в течение первых нескольких месяцев терапии.

В исследовании у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим GIST, сообщалось об анемии 3 и 4 степени в 5,4% и 0,7% случаях, соответственно, которые могут быть связаны с желудочно-кишечными кровотечениями или внутриопухолевыми кровотечениями. Нейтропения 3 и 4 степени была выявлена у 7,5% и 2,7% пациентов соответственно, тромбоцитопения 3 степени у 0,7% пациентов. Ни у одного из пациентов не развилась тромбоцитопения 4 степени. Уменьшение числа лейкоцитов и нейтрофилов встречалось, главным образом, в течение первых 6 недель терапии, с величинами остающимися относительно стабильными впоследствии.

Биохимия

У пациентов с ХМЛ наблюдалось выраженное повышение уровня трансаминаз ($< 5\%$) или билирубина ($< 1\%$) и, как правило, устранялось за счет уменьшения дозы или приостановки терапии (медиана длительности этих случаев составляла приблизительно одну неделю). Лечение было окончательно прекращено из-за лабораторных нарушений печени менее чем у 1% пациентов с ХМЛ. У пациентов с GIST в 6,8% случаев наблюдалось повышение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы) и в 4,8% повышение 3 и 4 степени уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы). Повышение билирубина наблюдалось менее, чем в 3% случаев.

Наблюдались случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности; в некоторых случаях исход был смертельным, включая 1 пациента, принявшего большую дозу парацетамола.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реактивация вируса гепатита В

О реактивации гепатита В сообщалось в связи с BCR-ABL тирозинкиназными ингибиторами. В некоторых случаях возникала острая печеночная недостаточность или молниеносный гепатит, приводящий к трансплантации печени или летальному исходу (см. раздел Меры предосторожности).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникают какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с Вашим врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Сообщая о нежелательных реакциях, вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

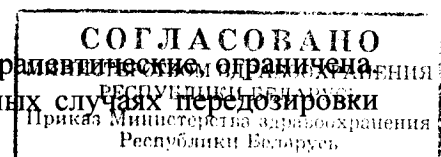
Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматиниба мезилату или любому другому компоненту лекарственного средства.

Детский возраст до 2-х лет.

Передозировка

Информация о случаях приема препарата в дозах, превышающих терапевтические ограничения, отсутствует. Сообщалось (спонтанно или упоминалось в литературе) о единичных случаях передозировки



иматинибом. Как правило, последствия, о которых сообщалось в таких случаях, были обратимыми. В случае передозировки пациента следует обследовать и назначить соответствующую поддерживающую терапию. В целом результаты таких случаев описаны как «улучшение» или «исчезновение симптомов». Сообщалось о следующих явлениях при разных диапазонах доз:

Взрослые

1200 – 1600 мг (длительность приема от 1 до 10 дней): тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отек, опухание, утомление, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

1800 – 3200 мг (вплоть до 3200 мг ежедневно в течение 6 дней): слабость, миалгия, повышение уровня креатинфосфокиназы, повышение уровня билирубина, боль в желудочно-кишечном тракте.

6400 мг (однократно): по данным литературы описан единственный случай у 1 пациента, у которого отмечались тошнота, рвота, боль в животе, лихорадка, отечность лица, снижение числа нейтрофилов, повышение уровня трансаминаз.

8 – 10 г (однократно): сообщалось о рвоте и боли в желудочно-кишечном тракте.

Дети

400 мг (однократный прием): рвота, диарея и анорексия (1 случай у ребенка в возрасте 3-х лет).

980 мг (однократно): снижение числа лейкоцитов и диарея (1 случай у ребенка в возрасте 3-х лет).

Лечение: в случае передозировки необходимо установить наблюдение за пациентом и назначить соответствующую поддерживающую терапию.

Меры предосторожности

При назначении Иматиниба одновременно с другими лекарственными средствами существует потенциальный риск лекарственных взаимодействий. Следует соблюдать осторожность при применении Иматиниба с ингибиторами протеазы, азольными противогрибковыми средствами, некоторыми макролидами, субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим окном (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, эрготамин, диэрготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарином и другими производными кумарина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При одновременном применении иматиниба с лекарственными средствами, которые индуцируют CYP3A4 (например, дексаметазоном, фенитоином, карбамазепином, рифампицином, фенобарбиталом или зверобоем продырявленным - *Hypericum perforatum*), экспозиция иматиниба может значительно уменьшаться, потенциально повышая риск неэффективности терапии. Таким образом, одновременного применения мощных индукторов CYP3A4 и иматиниба следует избегать.

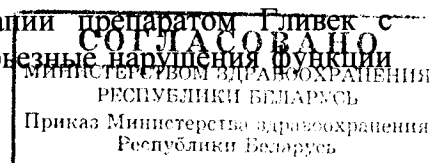
Гипотиреоз

Сообщалось о клинических случаях развития гипотиреоза у пациентов, получавших заместительную терапию левотироксином после тиреоидэктомии при проведении сочетанной терапии иматинибом. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать уровень тиреотропного гормона.

Гепатотоксичность

Метаболизм иматиниба осуществляется в основном в печени и только 13% метаболизируется почками. У пациентов с нарушением функции печени (легкой, умеренной или тяжелой степени) следует тщательно контролировать уровень показателей периферической крови и печеночных ферментов. Следует отметить, что у пациентов с GIST возможно развитие метастазов в печени, что может привести к нарушению функции печени.

При применении иматиниба отмечались случаи поражения печени, включая печеночную недостаточность и некроз печени. При комбинированной терапии препаратом Гливек с высокими дозами химиотерапевтических препаратов выявляли серьезные нарушения функции



печени. Следует тщательно контролировать функцию печени в связи с тем, что иматиниб вместе с химиотерапией может вызвать ее дисфункцию.

Задержка жидкости

О случаях выраженной задержки жидкости (плевральный выпот, отек, отек легких, асцит, поверхностные отеки) сообщалось примерно у 2,5% пациентов с впервые выявленным ХМЛ, которые применяли иматиниб. Поэтому рекомендуется регулярно контролировать массу тела пациентов. В случае внезапного быстрого увеличения массы тела следует провести тщательное обследование и при необходимости назначить соответствующие поддерживающие и терапевтические мероприятия. В ходе клинических испытаний выявлена повышенная частота таких случаев у пациентов пожилого возраста и пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность по отношению к пациентам с нарушением функции сердца.

Пациенты с заболеваниями сердца

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

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (HES) и скрытой эозинофильной инфильтрацией миокарда отдельные случаи развития кардиогенного шока/нарушения функции левого желудочка были связаны с дегрануляцией эозинофилов в начале лечения иматинибом. Сообщалось, что при назначении системных стероидов, использовании систем поддержания кровообращения и при временном прекращении приема иматиниба такие состояния носили обратимый характер. Поскольку побочные реакции со стороны сердца при применении иматиниба выявляли нечасто, следует тщательно оценить пользу/риск терапии иматинибом в популяции ГЭС/ХЭЛ до начала лечения.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания с перестройкой генов PDGFR, возможно, были связаны с высоким уровнем эозинофилов. У пациентов с HES/CEL и у пациентов с MDS/MPD, ассоциированными с высоким уровнем эозинофилов, до начала терапии иматинибом следует контролировать ЭКГ и определять уровень тропонина в сыворотке крови. Если отмечаются патологические изменения, рекомендуется наблюдение кардиолога и профилактическое применение системных стероидов (1–2 мг/кг) в течение 1–2 недель как сопутствующая с иматинибом терапия на этапе начальной фазы лечения.

Желудочно-кишечное кровотечение

В исследованиях у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими GIST сообщалось о желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечениях. Исходя из имеющихся данных, отсутствуют факторы предрасположенности (например, размер опухоли и ее локализация, нарушения свертываемости крови), которые относят пациентов с GIST в группу высокого риска возникновения любого типа кровотечения. Поскольку увеличение кровоснабжения и склонность к кровотечению являются частью клинической картины и клинического течения GIST, следует применять стандартную практику и процедуры для мониторинга и ведения всех пациентов с кровотечением.

В постмаркетинговый период сообщалось о желудочной антральной сосудистой эктазии (GAVE) как редкой причине желудочно-кишечного кровотечения у пациентов с ХМЛ, ОЛЛ и другими заболеваниями. При необходимости следует рассмотреть целесообразность прекращения лечения иматинибом.

Синдром лизиса опухоли

В виду возможного развития синдрома лизиса опухоли, перед началом терапии иматинибом следует осуществить коррекцию клинически значимой дегидратации и купировать высокие уровни мочевой кислоты.

Реактивация вируса гепатита В

Реактивация вируса гепатита В у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса, происходила после применения этими пациентами ингибиторов тирозинкиназы BCR-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ABL. В некоторых случаях развивалась острая печеночная недостаточность или фульминантный гепатит, которые приводили к трансплантации печени или летальному исходу. Пациенты должны быть обследованы на инфицированность вирусом гепатита В до начала лечения Иматинибом. Пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита В (включая активное заболевание), выявленными до начала лечения, а также пациентов, у которых получен положительный результат серологического исследования на вирус гепатита В в ходе лечения, следует направлять на консультацию к специалисту по заболеваниям печени, имеющего опыт лечения гепатита В. У носителей вируса гепатита В, которым требуется лечение Иматинибом, следует проводить тщательный мониторинг в отношении признаков и симптомов активной фазы инфекции гепатита В на протяжении всего курса лечения и в течение нескольких месяцев после его окончания.

Фототоксичность

Следует избегать или сводить к минимуму воздействие прямых солнечных лучей из-за риска фототоксичности, связанной с лечением иматинибом. Пациенты должны использовать меры защиты, такие как защитная одежда и солнцезащитный крем с высоким фактором защиты от солнца (SPF).

Тромботическая микроангиопатия

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL ассоциированы с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая отдельные сообщения при применении иматиниба. Если у пациента, получающего иматиниб, возникают лабораторные или клинические данные, связанные с ТМА, следует прекратить лечение и выполнить тщательную оценку ТМА, включая активность ADAMTS13 и определение антител к ADAMTS13. Если титр антител к ADAMTS13 повышен на фоне низкой активности ADAMTS13, лечение иматинибом не следует возобновлять.

Лабораторные тесты

Во время терапии следует систематически проводить полный клинический анализ периферической крови. При применении иматиниба у пациентов с ХМЛ наблюдались нейтропения и тромбоцитопения, однако их возникновение зависит от фазы заболевания. При бластном кризе и в фазе акселерации эти нежелательные явления встречаются чаще, чем в хронической фазе заболевания. При возникновении этих нежелательных явлений рекомендуется временно отменить иматиниб или снизить его дозу, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

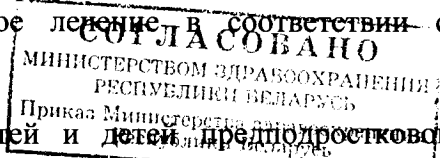
У пациентов, которые принимают Иматиниб, необходимо регулярно контролировать функцию печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

У пациентов с нарушением функции почек экспозиция иматиниба в плазме крови выше, чем у людей с нормальной функцией почек, возможно, вследствие повышенного уровня альфа-кислого гликопротеина (белок, который связывается с иматинибом) в плазме крови. Пациентам с нарушением функции почек следует применять минимальную начальную дозу. Следует с осторожностью лечить пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени. При непереносимости дозу следует снизить (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Длительное лечение иматинибом может быть связано с клинически значимым снижением функции почек. Поэтому следует провести оценку функции почек до начала лечения иматинибом и тщательно ее контролировать во время терапии, уделяя особое внимание тем пациентам, у которых имеются факторы риска нарушения функции почек. Если выявлено нарушение функции почек, следует назначить адекватное лечение в соответствии со стандартными протоколами лечения.

Дети и подростки

Сообщалось о задержке роста, наблюдавшейся среди детей и подростков, получавших иматиниб. В обсервационном исследовании в педиатрической популяции с ХМЛ статистически значимое снижение (но неопределенной клинической значимости) показателей стандартного отклонения для среднего роста после 12 и 24 месяцев лечения было зарегистрировано в двух небольших подгруппах независимо от пубертатного статуса или пола. Рекомендуется тщательно контролировать динамику роста у детей при лечении иматинибом.



Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства, которые могут повышать концентрацию иматиниба в плазме крови
Лекарственные средства, ингибирующие активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например, ингибиторы протеазы, такие как индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, теллапревир, нелфинавир, боцепревир; противогрибковые средства группы азолов, включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, определенные макролиды, такие как эритромицин, кларитромицин и телитромицин), способны снижать метаболизм и увеличивать концентрации иматиниба. Наблюдалось значительное повышение экспозиции (среднее C_{max} и AUC иматиниба на 26% и 40%, соответственно) у здоровых добровольцев при назначении иматиниба одновременно с разовой дозой кетоконазола (ингибитор CYP3A4). Следует с осторожностью назначать Иматиниб одновременно с ингибиторами CYP3A4.

Лекарственные средства, которые могут снижать концентрацию иматиниба в плазме крови
Лекарственные средства, являющиеся индукторами активности CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или препараты зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)), могут значительно снижать концентрацию иматиниба в плазме крови, потенциально повышая риск неэффективности лечения. При предварительном назначении многократных доз рифампицина (по 600 мг) с последующим разовым назначением иматиниба в дозе 400 мг, наблюдалось снижение C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ на 54% и 74% соответственно, по сравнению с соответствующими показателями при режиме без назначения рифампицина. Подобные результаты отмечали у пациентов со злокачественной опухолью — глиомой, получавших иматиниб при применении энзим-индуцирующих противосудорожных препаратов, таких как карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. AUC иматиниба в плазме крови снижалась на 73% по сравнению с пациентами, не принимавшими энзим-индуцирующих противосудорожных средств. Следует избегать одновременного применения рифампицина или других мощных индукторов CYP3A4 и иматиниба.

Препараты, концентрация которых в плазме крови может изменяться при применении иматиниба

Иматиниб увеличивает C_{max} и AUC симвастатина (CYP3A4 субстрата) в 2 и 3,5 раза соответственно вследствие ингибирования CYP3A4 иматинибом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб может повышать концентрацию в плазме других лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, т.е. статины).

Ввиду известного повышенного риска развития кровотечения в связи с применением иматиниба (таких как геморрагия) пациенты, которым требуется применение антикоагулянтов, должны принимать низкомолекулярный или стандартный гепарин вместо производных кумарина, таких как варфарин.

В условиях *in vitro* иматиниб ингибирует активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, которые влияют на активность CYP3A4. Иматиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки проявляет слабое ингибирующее влияние на CYP2D6-опосредованный метаболизм метопролола с повышением C_{max} и AUC метопролола приблизительно на 23% (90% доверительный интервал: 1,16–1,30). Коррекции дозы не требуется при одновременном назначении иматиниба и субстратов CYP2D6, однако рекомендуется соблюдать осторожность в отношении субстратов CYP2D6 с узким терапевтическим окном, таких как метопролол. Для пациентов, принимающих метопролол, следует рассмотреть вопрос клинического мониторинга.

In vitro иматиниб ингибирует O-глюкуронидацию парацетамола (K_i -значение 58,5 мкмоль/л). Такое торможение не отмечено *in vivo* после введения 400 мг иматиниба и 1000 мг парацетамола. Более высокие дозы иматиниба и парацетамола не изучали.

Согласовано
Министерством здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Таким образом, при одновременном применении высоких доз иматиниба и парацетамола необходимо соблюдать осторожность.

У пациентов после тиреоидэктомии, принимающих левотироксин, плазменная экспозиция левотирокина может снижаться при одновременном применении иматиниба. В таких случаях рекомендуется соблюдать осторожность. Однако механизм выявленного взаимодействия в настоящее время неизвестен.

Существует клинический опыт одновременного применения иматиниба с химиотерапией у пациентов с Rh⁺ ОЛЛ, но характеристики взаимодействия между лекарственными средствами для иматиниба и химиотерапевтических режимов недостаточно определены. Возможно увеличение выраженности побочных явлений иматиниба – гепатотоксичность, миелосупрессия или другие; сообщалось также, что одновременный прием L-аспарагиназы может усиливать токсическое воздействие на печень. Таким образом, применение иматиниба в составе комбинации требует мер предосторожности.

Применение при беременности и в период кормления грудью

Во время терапии иматинибом женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные методы контрацепции.

Беременность

Данные о применении иматиниба у беременных ограничены. Имеются постмаркетинговые сообщения о спонтанных абортах и врожденных аномалиях у детей, чьи матери принимали иматиниб. Однако исследования на животных выявили репродуктивную токсичность, а потенциальный риск для плода неизвестен. Препарат не следует применять в период беременности, за исключением случаев, когда ожидаемая польза превышает потенциальный риск для плода. Если препарат назначен в период беременности, пациентку необходимо проинформировать о потенциальном риске для плода.

Кормление грудью

Информация по экскреции иматиниба в грудное молоко ограничена. В исследованиях с участием двух кормящих грудью женщин установили, что иматиниб и его активный метаболит могут проникать в грудное молоко. Отношение концентраций в плазме и молоке равно 0,5 для иматиниба и 0,9 для метаболита, что свидетельствует о более выраженном распределении метаболита в молоко. Учитывая объединенную концентрацию иматиниба и метаболита и максимальное суточное потребление молока младенцем, общая экспозиция ожидается низкой (около 10% терапевтической дозы). Однако поскольку влияние экспозиции в низких дозах иматиниба на младенца неизвестно, женщины, применяющие иматиниб, не должны кормить грудью.

Фертильность

В ходе доклинических исследований фертильность самцов и самок крыс не нарушалась. Исследований с участием пациентов, получающих иматиниб для изучения влияния препарата на фертильность и гаметогенез, не проводили. Если для пациента является актуальным вопрос влияния иматиниба на фертильность, то ему следует проконсультироваться с врачом.

Влияние на способность управлять автомобилем и потенциально опасными механизмами

Пациенты должны знать о возможности развития таких побочных эффектов, как головокружение, нечеткость зрения или сонливость при применении иматиниба. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Упаковка

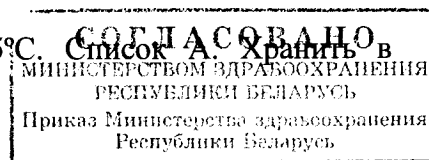
По 21 капсуле в контурную ячейковую упаковку. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Условия хранения

В защищенном от влаги месте, при температуре не выше 25°C. Список А. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.



Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие
«АКАДЕМФАРМ»

220141, г. Минск, ул. академика В.Ф.Купревича,
д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

Для сообщения о нежелательных реакциях на сайте производителя

<http://academpharm.by> представлена электронная форма обращения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь