

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Иматиниб
таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 400 мг
АО «Фармасинтез-Норд», Россия / АО «Фармасинтез», Россия

Регистрационный номер: ЛП-002816 от 13.01.2015

Торговое название: Иматиниб

Международное непатентованное название (МНН): иматиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Дозировка 100 мг

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 128,56 мг в пересчете на иматиниб – 100 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная – 350,94 мг, кроскармеллоза натрия – 10,00 мг, повидон К-30 – 7,50 мг, тальк – 3,00 мг, магния стеарат – 5,00 мг, кросповидон – 15,00 мг;

состав оболочки: макрогол – 1,2 мг, гипромеллоза – 2,4 мг, тальк – 1,2 мг, титана диоксид (Е 171) – 1,2 мг, оксид железа красный (Е-172) – 4,00 мг.

Дозировка 400 мг

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 514,25 мг в пересчете на иматиниб – 400 мг;

вспомогательные вещества: лактоза безводная – 80,174 мг, кроскармеллоза натрия – 10,00 мг, повидон К-30 – 12,545 мг, тальк – 7,527 мг, магния стеарат – 10,00 мг, кросповидон – 15,50 мг;

состав оболочки: макрогол – 3,9 мг, гипромеллоза – 7,8 мг, тальк – 3,9 мг, титана диоксид (Е 171) – 3,9 мг, оксид железа красный (Е-172) – 0,50 мг.

Описание:

Дозировка 100 мг: Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета со слабым желтоватым оттенком.

Дозировка 400 мг: Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой коричневатого-розового цвета. На поперечном разрезе ядро таблетки почти белого цвета со слабым желтоватым оттенком.

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 хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом.

Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови больных хроническим миелолейкозом.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, 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, так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза и взбухающей 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

Абсорбция

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, в сравнении 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

Около 95 % иматиниба связывается с белками плазмы крови (главным образом с альбумином и кислыми альфа-гликопротеинами, в незначительной степени - с липопротеинами).

Метаболизм

Иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени с образованием основного метаболита (N-деметилизованного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. In vitro метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет около 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы крови подобно таковому для иматиниба.

Выведение

После приема одной дозы препарат выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % - кишечником и 13 % - почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20 % - кишечником и 5 % - почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч.

При повторных приемах препарата 1 раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются, а равновесная концентрация иматиниба превышает исходную примерно в 1,5-2,5 раза.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

У пациентов старше 65 лет объем распределения увеличивается примерно на 12 %, что клинически незначимо. Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет примерно 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - около 11,8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозирования 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 средствами незначительны и не требуют изменения дозы.

У детей и подростков в возрасте до 18 лет, как и у взрослых, иматиниб быстро всасывается после приема внутрь. AUC у данной группы пациентов в диапазоне доз 260 и 340 мг/м² сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении у детей и подростков значений AUC₍₀₋₂₄₎ на 1-й и 8-й дни после повторного приема препарата в дозе 340 мг/м² 1 раз в сутки отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба. На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями было показано, что клиренс иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела, другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба.

У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются. При применении иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени (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 (Ph⁺) хронический миелоидный лейкоз (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 (Ph⁺) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный Ph⁺ ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, 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, позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;

- адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей, позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность, период кормления грудью.
- Детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность в настоящее время не установлены).

С осторожностью

Следует с осторожностью применять Иматиниб у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности, а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа. Требуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Исследования, проведенные на животных, выявили токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако потенциальный риск для плода пока не известен. Применение иматиниба противопоказано во время беременности. Женщинам детородного возраста во время терапии иматинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после следует использовать надежные методы контрацепции.

Кормление грудью

Иматиниб и его метаболиты выделяются с грудным молоком. В связи с отсутствием данных о влиянии иматиниба на новорожденных, женщинам, принимающим иматиниб, следует прекратить грудное вскармливание.

Способ применения и дозы

Внутрь, во время еды, запивая полным стаканом воды. Дозы 400 и 600 мг в сутки следует принимать в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить таблетку целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде; таблетки разводят водой или яблочным соком. Необходимое количество таблеток помещают в стакан, заливают жидкостью (приблизительно 100 мл жидкости для таблеток 400 мг) и размешивают ложкой; в результате образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

При хроническом миелолейкозе (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.

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

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания, и с 600 мг до 800 мг в сутки 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-х лет* основывается на площади поверхности тела. Дозы 340 мг/м² в сутки рекомендуются у детей с хронической фазой ХМЛ и фазой акселерации. 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+остром лимфобластном лейкозе рекомендуемая доза Иматиниба составляет 600 мг в сутки.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки.

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы Иматиниба с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию Иматинибом следует прекратить.

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

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза Иматиниба составляет 800 мг в сутки.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V с-Kit мутации рекомендуемая доза Иматиниба составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки.

При системном мастоцитозе, обусловленном аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов Fip like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

При гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ) у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. У больных с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с легкими, средней степени или тяжелыми нарушениями функции печени иматиниб следует применять в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у больных, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение иматинибом следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

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

Пациенты пожилого возраста

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 активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5xВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5xВГН.

Терапию иматинибом возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей - с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения)

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений. *При системном мастоцитозе (СМ) и гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой* (начальная доза иматиниба 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1,0*10⁹/л и/или количества тромбоцитов <50*10⁹/л рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов не станет ≥1,5*10⁹/л и ≥75*10⁹/л соответственно;
2. возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых, злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1,0*10⁹/л и/или количества тромбоцитов <50*10⁹/л рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов не станет ≥1,5*10⁹/л и ≥75*10⁹/л соответственно;

2. возобновить лечение иматинибом в дозе, применяемой до прерывания терапии.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м²).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Rh+ остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 600 мг, для детей - 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $<0,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу иматиниба до 400 мг (у детей 260 мг/м²);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей 200 мг/м²);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов не станет $>1 \cdot 10^9/\text{л}$ и $>20 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; затем возобновить лечение иматинибом в дозе 300 мг (у детей - 200 мг/м²).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза иматиниба 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ рекомендуется:

1. отменить иматиниб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов и тромбоцитов не станет $\geq 1,5 \cdot 10^9/\text{л}$ и $\geq 75 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно;
2. возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $<50 \cdot 10^9/\text{л}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение иматинибом в уменьшенной дозе 400 мг.

Побочное действие

На развернутой стадии злокачественных заболеваний оценка нежелательных явлений (НЯ) препарата затруднена из-за симптомов, связанных с множественными сопутствующими нарушениями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных препаратов.

При длительном ежедневном приеме внутрь у взрослых и детей с ХМЛ Имаматиниб в целом переносится хорошо. Большинство НЯ были легкими или умеренно выраженными.

Побочные эффекты были сходными почти у всех больных, получавших иматиниб по различным показаниям. Однако, у пациентов со злокачественными желудочно-кишечными стромальными опухолями реже отмечалась миелосупрессия; внутриопухолевые кровотечения наблюдались только у данной группы пациентов. Наиболее частыми НЯ, связанными с приемом препарата, были нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. Все эти явления легко купировались.

Часто отмечались периферические отеки, преимущественно в периорбитальной области и нижних конечностей.

Другими серьезными НЯ при применении иматиниба являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

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 достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными желудочно-кишечными стромальными опухолями отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($>1/10$), часто ($>1/100 < 1/10$), нечасто ($> 1/1000 < 1/100$), редко ($>1/10000 < 1/1000$), очень редко ($<1/10000$), в том числе отдельные сообщения:

Инфекционные заболевания: нечасто - герпес простой, герпес опоясывающий, назофарингит, пневмония, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко - микозы.

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

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.

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль; часто - головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезия; нечасто - мигрень, сонливость, 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, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого» глаза, нечеткость зрения; нечасто - раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склере глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек, редко - катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома, кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия, «приливы», кровоизлияния, тромбозы/эмболии; редко - аритмии, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца; инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, повышение и снижение артериального давления, гематомы, субдуральные гематомы, похолодание конечностей, синдром Рейно, перикардит; тампонада сердца; очень редко - анафилактический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - носовое кровотечение, одышка, кашель; нечасто - плевральный выпот, боли в глотке или гортани, фарингит, острая дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония; редко - плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе; часто - вздутие живота, метеоризм, запор, гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит; нечасто - стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит, кровотечения из гастроинтестинальной опухоли/некроз гастроинтестинальной опухоли, гастроинтестинальная перфорация; редко - колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника, дивертикулит.

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - периорбитальные отеки, дерматит, экзема, кожная сыпь; часто - отечность лица, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто - пустулезная сыпь, ушибы, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, повышенная 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, мультиформная эритема, лейкокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема, ладонно-подошвенная эритродизестезия, лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; токсический эпидермальный некролиз; частота неизвестна - лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - мышечные спазмы и судороги, костно-мышечные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях; часто - припухание суставов; нечасто - скованность мышц и суставов, редко - мышечная слабость, артриты; частота неизвестна - замедление роста у детей, аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящей системы: нечасто - боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Нарушения со стороны эндокринной системы, половых органов и молочных желез: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки; очень редко - кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

Прочие: очень часто - задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела; часто - слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, снижение массы тела, нечасто - боль в груди, общее недомогание, повышение содержания креатинина и активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы в сыворотке крови; редко - повышение активности амилазы в плазме крови.

Описание отдельных НЯ

Угнетение кровотока

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 больных 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 желудочно-кишечного тракта (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 некрозом опухоли). У больных ХМЛ, у которых кроветворение было угнетено уже 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 больных, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и, по-видимому, коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой - отеки нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У больных с поздними стадиями ХМЛ частота 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 нежелательные реакции

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла самостоятельно проходить, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых больных 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 поражений на предплечье, туловище или лице. Хотя в большинстве случаев сыпь легкая и проходит без лечения, в более тяжелых случаях может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность сыпи уменьшается после назначения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях требуется использовать глюкокортикостероиды для системного применения.

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключается в незначительном повышении активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявлялось и спустя 6–12 мес после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1–4 нед. Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождающиеся летальным исходом.

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

У небольшой части пациентов, получавших иматиниб, отмечалось изъязвление ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего 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 спайки, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата в качестве средства адьювантной терапии).

Тяжелые НЯ со стороны дыхательной системы

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

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или пациент заметил любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, необходимо сообщить об этом врачу.

Передозировка

Имеются сообщения об отдельных случаях передозировки иматиниба. В одном случае 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 препарата в дозе 1800-3200 мг отмечались слабость, миалгия, повышение в крови активности креатинфосфокиназы, концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли.

При применении препарата 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.

При приеме препарата в дозе 8-10 мг однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

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

Лечение: рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот неизвестен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При одновременном применении иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ингибиторы протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), позаконазол, вориконазол, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при сочетанном применении иматиниба с препаратами - ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов из зверобоя продырявленного, противоэпилептических препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к снижению 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 C_{max} и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования CYP3A4 иматинибом.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин). Иматиниб может увеличивать концентрации в сыворотке других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

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

Удлинение протромбинового времени наблюдалось при сочетанном применении иматиниба с варфарином. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных гепаринов.

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

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при совместном использовании с иматинибом.

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

Имеются сообщения о развитии поражения печени при совместном применении иматиниба и аспарагиназы.

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 вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением C_{max} и AUC. 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 парацетамола/ацетаминофена. Следует соблюдать осторожность при применении иматиниба вместе с парацетамолом/ацетаминофеном ввиду возможного развития у пациентов острой печеночной недостаточности с летальным исходом.

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.

Опыт лечения иматинибом детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения препарата по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет. Рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, применяющих иматиниб, в связи с имеющимися сообщениями о задержке их роста.

При применении иматиниба рекомендуется проводить регулярный клинический анализ крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца и почек.

В связи с тем, что при применении иматиниба в 1-2 % случаев отмечается выраженная задержка жидкости, рекомендуется регулярно контролировать массу тела пациентов. В случае быстрого неожиданного увеличения массы тела следует провести обследование больного и при необходимости временно прекратить терапию иматинибом и/или назначить диуретики. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом.

При применении препарата пациентам с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять «активность» печеночных ферментов. Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения Имаматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории больных.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца в начале терапии Имаматинибом отмечаются отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности. Эти нежелательные явления купируются после введения системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены Имаматиниба.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким уровнем эозинофилов следует проводить ЭКГ- исследование и определять сывороточную концентрацию кардиоспецифичного тропонина. 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.

Кровотечения наблюдались как в органах брюшной полости, так и в печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов.

Во время терапии иматинибом и как минимум в течение 3-х месяцев после следует использовать надежные способы контрацепции.

Возможно повышение активности «печеночных» трансаминаз или билирубина у пациентов с ХМЛ, что контролируется снижением дозы препарата или временным прерыванием лечения.

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением иматиниба следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение и затуманивание зрения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. При возникновении вышеперечисленных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 400 мг.

Первичная упаковка лекарственного препарата.

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

По 10, 20, 24, 30, 36, 48, 50, 60, 96, 100, 120 или 180 таблеток в банку полимерную из полиэтилена высокой плотности с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или из полимерных материалов, самоклеящуюся.

Вторичная упаковка лекарственного средства.

По 1, 2, 3, 5, 6, 12 или 18 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

От 2 до 360 банок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в групповую упаковку – короб из гофрированного картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Производитель:

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф.3.

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д.184.

Тел.: 8 (3952) 550-355, факс 550-325

АО «Фармасинтез-Норд», Россия

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителя:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, лит. А.

Тел.: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com