

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Неопакс®

(Неорах®)

Склад:

діюча речовина: іматиніб;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 100 мг або 400 мг іматинібу (у вигляді іматинібу мезилату);

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, гідроксипропілцелюлоза, целюлоза мікрокристалічна, кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

склад плівкової оболонки: опадрай білий (містить спирт полівініловий, титану діоксид (E 171), макрогол 3000, тальк), заліза оксид жовтий (E 172), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 100 мг: круглі, дещо двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки помаранчево-коричневого кольору з рискою з одного боку та зі скошеними краями;

таблетки по 400 мг: продовгуваті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки помаранчево-коричневого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. Іматиніб. Код АТХ L01E A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Іматиніб являє собою невелику молекулу білка – інгібітора тирозинкінази, що потужно інгібує активність BCR-ABL тирозинкінази (ТК), а також кілька рецепторів ТК: Kit, рецептора фактора стовбурових клітин (SCF), кодованого c-Kit-протоонкогеном, рецептори домена дискоїдину

(DDR1 і DDR2), колонієстимулюючого фактора (CSF рецептор-1R) і тромбоцитарного фактора росту альфа- і бета-рецепторів (PDGFR-альфа та PDGFR-бета). Іматиніб може також інгібувати клітинну активність, опосередковану активацією цих рецепторних кіназ.

Фармакодинамічні ефекти

Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, яка потужно пригнічує BCR-ABL тирозинкінази *in vitro*, на клітинному рівні та *in vivo*. Діюча речовина селективно інгібує проліферацію та індукує апоптоз у BCR-ABL клітинних лініях, а також у щойно уражених лейкозних клітинах у пацієнтів із хронічним мієлобластним лейкозом (ХМЛ) із позитивною філадельфійською хромосомою, а також гострою лімфобластною лейкемією (ГЛЛ).

In vivo діюча речовина демонструє протипухлинну активність як єдиний засіб на тваринних моделях із використанням BCR-ABL пухлинних клітин.

Іматиніб також є інгібітором рецепторної тирозинкінази для тромбоцитарного фактора росту (PDGF), PDGF-R і фактора стовбурових клітин (SCF), c-Kit, а також інгібує PDGF- і SCF-опосередковану клітинну активність. *In vitro* іматиніб інгібує проліферацію та індукує апоптоз у клітинах гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСП) з експресією активації Kit-мутації. Суттєва активація рецептора PDGF або BCR-ABL протеїнтирозинкінази внаслідок злиття з різними білками-партнерами або істотної продукції PDGF була залучена в патогенезі мієлодиспластичних/мієлопроліферуючих пухлин (МДС/МППХ), гіпереозинофільного синдрому/хронічної еозинофільної лейкемії (ГЕС/ХЕЛ) та випираючої дерматофібросаркоми (ДФСВ). Іматиніб інгібує передачу сигналу і проліферацію клітин, обумовлену порушенням регуляції PDGFR та активності ABL кінази.

Клінічні дослідження при ХМЛ

Ефективність іматинібів заснована на загальній гематологічній та цитогенетичній відповіді на лікування і виживанні без прогресування захворювання. За винятком вперше встановленого діагнозу ХМЛ у хронічній фазі не існує контрольованих досліджень, що демонструють позитивний клінічний ефект у вигляді покращення симптомів, пов'язаних із хворобою, або підвищеного виживання.

Три масштабних міжнародних відкритих неконтрольованих дослідження II фази були проведені за участю пацієнтів із ХМЛ з позитивною філадельфійською хромосомою (Ph) у таких стадіях захворювання: пізній, бластної кризи, фазі акселерації, з іншими Ph лейкеміями або з ХМЛ у хронічній фазі, при умові неефективності терапії альфа-інтерфероном (IFN). Одне масштабне відкрите багатоцентрове міжнародне рандомізоване дослідження III фази було проведено за участю хворих з уперше виявленою ХМЛ з Ph . Крім того, діти отримували лікування у двох дослідженнях I фази і одному дослідженні II фази.

У всіх клінічних дослідженнях 38-40 % пацієнтів були віком ≥ 60 років, а 10-12 % пацієнтів – ≥ 70 років.

Хронічна фаза, вперше встановлений діагноз. Це дослідження III фази у дорослих пацієнтів дало змогу порівняти лікування за допомогою монотерапії іматинібом або комбінацією альфа-інтерферону (IFN) плюс цитарабін (Ara-C). Пацієнтам, які мали недостатню відповідь (відсутність повної гематологічної відповіді на 6 місяці терапії, підвищення рівня лейкоцитів, відсутність повної цитогенетичної відповіді на 24 місяці), втратили реакцію на терапію (втрата повної гематологічної відповіді або повної цитогенетичної відповіді) або продемонстрували тяжку непереносимість лікування, було дозволено переходити до альтернативних груп

лікування. У групі іматинібу пацієнти отримували 400 мг препарату щодня. У групі інтерферону хворих лікували, починаючи з цільової дози інтерферону 5 млн ОД/м²/добу підшкірно у поєднанні з підшкірним введенням Ага-С 20 мг/м²/добу протягом 10 днів на місяць.

Загалом 1106 пацієнтів були рандомізовані по 553 особи в кожній групі. Вихідні дані були добре збалансовані поміж двома групами. Середній вік становив 51 рік (діапазон 18-70 років), 21,9 % пацієнтів були віком $\geq$ 60 років. 59 % становили чоловіки і 41 % – жінки; 89,9 % – представники європеїдної раси та 4,7 % – представники негроїдної раси. Через сім років після залучення останнього пацієнта середня тривалість терапії першої лінії склала 82 та 8 місяців для групи іматинібу й інтерферону відповідно. Середня тривалість лікування другої лінії терапії іматинібом склала 64 місяці. В цілому у пацієнтів, які отримували терапію першої лінії іматинібом, середня добова доза становила 406 ± 76 мг. Первинною кінцевою точкою ефективності дослідження є виживання без прогресування захворювання. Прогресування було визначено як будь-яка з таких подій: прогресування до фази акселерації або бластної кризи, летальний наслідок, втрата повної гематологічної відповіді або повної цитогенетичної відповіді або збільшення рівня лейкоцитів у пацієнтів, які не досягли повної гематологічної відповіді, незважаючи на адекватне лікування.

Повна цитогенетична відповідь, гематологічна відповідь, молекулярна відповідь (оцінка мінімальної залишкової хвороби), час до фази акселерації або бластної кризи, а також виживання є основними вторинними кінцевими точками. Дані щодо відповіді на лікування наведені в таблиці 1.

Таблиця 1

Терапевтичний ефект досліджуваного лікування у пацієнтів з уперше виявленим ХМЛ (дані за 84 місяці)

Найвищий терапевтичний ефект	Іматиніб n=553	ІФН Ага-С n=553
Гематологічна відповідь		
ПГР (повна гематологічна реакція), показник n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % ДІ (довірчий інтервал)]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60 %]
Цитогенетична відповідь		
Головний показник ефективності n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % ДІ]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Повна ЦГР (цитогенетична реакція) n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Часткова ЦГР (ЧЦГР) n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Молекулярна відповідь**		
Головний показник ефективності за 12 місяців (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Головний показник ефективності за 24 місяці (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Головний показник ефективності за 84 місяці (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* $p < 0,001$, точний критерій Фішера.

** Відсоток молекулярних ефектів розраховано на основі доступних зразків.

Критерії гематологічних реакцій (всі ефекти визначені після ≥ 4 тижнів):

лейкоцити $< 10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/\text{л}$, міелоцити метаміелоцити $< 5\%$ у крові, відсутність у крові бластів та промієлоцитів, базофіли $< 20\%$, екстрамедулярний гемопоез не спостерігається.

Критерії цитогенетичних реакцій: повний (0% Ph метафази), частковий ($1-35\%$), менший ($36-65\%$) або мінімальний ($66-95\%$). Головний показник ефективності ($0-35\%$) складається з повної та часткової реакції.

Головний критерій молекулярної реакції: зменшення в периферійній крові кількості транскрипцій Bcr-Abl на ≥ 3 логарифми (визначається за допомогою кількісного аналізу ПЛР зі зворотною транскрипцією в реальному часі) від стандартизованого вихідного рівня.

Визначення показників повної гематологічної реакції, головної та повної цитогенетичної реакції на лікарську терапію першої лінії проводилося за методом Каплана-Мейера, де суб'єкти, які не реагували на лікування, вибували з дослідження після останнього огляду. На основі методу розраховано, що сумарний ефект лікування першої лінії іматинібом у період з 12 до 84 місяців терапії має покращитися до таких показників: ПГР – із $96,4\%$ до $98,4\%$, ПЦГР – із $69,5\%$ до $87,2\%$ відповідно.

Впродовж семирічних спостережень у групах терапії іматинібом зафіксовано 93 ($16,8\%$) випадки прогресування хвороби: 37 ($6,7\%$) – розвиток бластної кризи та фази акселерації, 31 – втрата ГЦГР, 15 ($2,7\%$) – втрата ПГР або зростання кількості лейкоцитів та 10 ($1,8\%$) – смерть пацієнта, не пов'язана із ХМЛ. У групах лікування ІФН Ara-C зафіксовано 165 ($29,8\%$) випадків прогресування хвороби, з яких 130 спостерігалися протягом медикаментозної терапії ІФН Ara-C першої лінії.

Передбачуваний відсоток пацієнтів, у яких не спостерігалася фаза акселерації або бластна криза на 84 місяці терапії, у групах іматинібуму був значно вищий порівняно з групою ІФН ($92,5\%$ проти $85,1\%$, $p < 0,001$). Річний показник прогресування фази акселерації або бластної кризи зменшувався пропорційно часу медикаментозної терапії і становив менше 1% на четвертий та п'ятий рік лікування. Очікуваний показник виживання без прогресування хвороби на 84 місяці становив $81,2\%$ у групі іматинібуму та 60% у контрольній групі ($p < 0,001$). Щорічний рівень будь-якого виду прогресування ХМЛ також у динаміці зменшувався.

Загальна смертність пацієнтів у групах іматинібуму та ІФН Ara-C становила 71 ($12,8\%$) та 85 ($15,4\%$) осіб відповідно. Загальний передбачуваний відсоток виживання на 84 місяці має складати $86,4\%$ ($83, 90$) проти $83,3\%$ ($80, 87$) у рандомізованих групах іматинібуму та ІФН Ara-C відповідно ($p = 0,073$, логарифмічний ранговий критерій). На даний кінцевий результат значний вплив має високий перехідний показник від ІФН Ara-C до іматинібуму. В подальшому ефект терапії іматинібом щодо виживання у хронічній фазі вперше діагностованого ХМЛ визначався шляхом ретроспективного аналізу вищезазначених даних щодо іматинібуму із первинними даними іншого дослідження в аналогічному режимі у фазі III з використанням ІФН Ara-C ($n = 325$). У результаті аналізу спостерігалась перевага іматинібуму над ІФН Ara-C у загальних показниках виживання ($p < 0,001$); протягом 42 місяців померло 47 ($8,5\%$) хворих у групах іматинібуму та 63 ($19,4\%$) – у групах ІФН Ara-C.

На довгостроковий кінцевий результат у пацієнтів групи іматинібуму значно впливав

рівень цитогенетичних та молекулярних даних відповіді на лікування. Беручи до уваги очікуваний відсоток 96 % (93 %) пацієнтів із ПЦгР (ЧЦгР) на 12 місяці, у яких не спостерігався розвиток хвороби у вигляді фази акселерації або бластної кризи на 84 місяці, лише у 81 % хворих без ГЦгР на 12 місяці не зафіксовано прогресування ХМЛ до пізньої стадії на 84 місяці ($p < 0,001$ взагалі, $p = 0,25$ між ПЦгР та ЧЦгР). У пацієнтів зі зменшенням транскрипції Bcr-Abl на 12 місяці хоча б на 3 логарифми вірогідність переходу зі стадії ремісії до фази акселерації/бластної кризи становить 99 % на 84 місяці. Подібні результати також були отримані під час поетапного 18-місячного аналізу.

У даному дослідженні дозволялося проводити підвищення дози препарату із 400 мг до 600 мг на добу, далі – із 600 мг до 800 мг на добу. Після 42 місяців спостереження у 11 пацієнтів спостерігалось зменшення (протягом 4 тижнів) цитогенетичної реакції на лікування. З 11 пацієнтів 4 пацієнтам було підвищено дозу до 800 мг на добу, у 2 із 4 відновилась цитогенетична відповідь (1 часткова та 1 повна, у останнього також отримано молекулярну відповідь). Зі 7 пацієнтів, котрим дозу не підвищували, лише у одного спостерігалась відновлена повна цитогенетична відповідь. Відсоток деяких побічних реакцій був більший у хворих з підвищеним дозуванням 800 мг на добу порівняно з популяцією пацієнтів до підвищення доз ($n = 551$). Найбільш розповсюдженими побічними явищами були кровотечі шлунково-кишкового тракту, кон'юнктивіт та зростання показників трансамінази або білірубіну. Частота виникнення інших побічних ефектів є аналогічною або нижчою.

Хронічна фаза, невдала терапія інтерфероном. Медикаментозну терапію 532 дорослих пацієнтів проводили з початковою дозою 400 мг. Пацієнти були розподілені на три основні категорії: відсутність гематологічної відповіді (29 %), відсутність цитогенетичної відповіді (35 %) або толерантність до інтерферону (36 %). Хворі перебували у пізній хронічній фазі ХМЛ та отримували середньостатистичну від попереднього 14-місячного лікування ІФН терапію в дозуванні $\geq 25 \times 10^6$ мкМЕ/тиждень; середній час від моменту встановлення діагнозу – 32 місяці. Основна мінлива ефективність дослідження полягала у рівні цитогенетичної відповіді на лікування (повна та часткова відповідь, 0-35 % Ph метафаз у кістковому мозку).

У даному дослідженні 65 % пацієнтів отримали головну цитогенетичну відповідь, що була повною у 53 % (підтверджено 43 %) хворих (див. таблицю 2). Повна гематологічна відповідь досягнута у 95 % пацієнтів.

Фаза акселерації. До випробування залучено 235 дорослих пацієнтів у фазі акселерації. Перші 77 хворих отримували початкову дозу препарату 400 мг, у подальшому за протоколом було дозволено підвищити дозу. Останні 158 пацієнтів почали лікування з дози 600 мг.

Основна мінлива ефективність дослідження базувалася на показнику гематологічної реакції, що також звітувалась як повна гематологічна відповідь, відсутності випадків лейкемії (тобто відсутність бластів у кістковому мозку та крові, але без повного відновлення показників периферійної крові як при повній відповіді), або перехід у хронічну стадію ХМЛ. Підтверджена гематологічна відповідь спостерігалась у 71,5 % пацієнтів (див. таблицю 2). Важливо, що 27,7 % хворих також отримали головну цитогенетичну реакцію. Повною відповідь була у 20,4 % (підтверджено 16 %) пацієнтів. Дотепер у пацієнтів, які отримували дозу 600 мг, середній строк виживання у ремісії та загальне виживання оцінюється на рівні 22,9 і 42,5 місяця відповідно.

Мієлоїдна бластна криза. До випробування залучено 260 пацієнтів із мієлоїдною бластною кризою. В минулому 95 пацієнтів (37 %) отримували хіміотерапію для лікування фази акселерації або бластної кризи (вже проліковані пацієнти) та 165 пацієнтів (63 %) не лікувались. Перші 37 хворих отримували початкову дозу 400 мг, у подальшому за протоколом було дозволено підвищити дозу. Останні 223 пацієнти почали лікування з дози 600 мг.

Основною змінною ефективності був показник гематологічної відповіді, що також звітувалась як повна гематологічна відповідь, відсутності ознак лейкозу або повернення до хронічної фази ХМЛ з подібними до фази акселерації критеріями. У даному дослідженні 31 % пацієнтів отримав гематологічну відповідь (36 % раніше не лікованих пацієнтів та 22 % у минулому вже лікованих). Також рівень реакцій на терапію був вищий у хворих, які отримували дозу 600 мг (33 %) порівняно з тими, хто отримував 400 мг (16 %, $p = 0,0220$). Дотепер середній строк виживання пацієнтів, які раніше не лікувались, та тих, хто отримував медикаментозну терапію, оцінюється на рівні 22,9 і 42,5 місяця відповідно.

Лімфоїдна бластна криза. До фази I дослідження залучено обмежену кількість таких пацієнтів ($n=10$). Гематологічна відповідь протягом 2-3 місяців спостерігалася на рівні 70 %.

Таблиця 2

Відповідь на медикаментозну терапію у дорослих, хворих на ХМЛ

	Дослідження 0110. Дані за 37 місяців. Хронічна фаза, невдала терапія інтерфероном ($n=532$)	Дослідження 0109. Дані за 40,5 місяця. Фаза акселерації ($n=235$)	Дослідження 0102. Дані за 38 місяців. Мієлоїдна бластна криза ($n=260$)
Гематологічна відповідь ¹	% пацієнтів (ДІ _{95%})		
	95 % (92,3-96,3)	71 % (65,3-77,2)	31 % (25,2-36,8)
Повна гематологічна реакція (ПГР)	95 %	42 %	8 %
Відсутність ознак лейкозу (ВЛ)	Не застосовувалось	12 %	5 %
Повернення до хронічної стадії (ПХС)	Не застосовувалось	17 %	18 %
Головна цитогенетична реакція ²	65 % (61,2-69,5)	28 % (22,0-33,9)	15 % (11,2-20,4)
Взагалі	53 %	20,4 %	7 %
(Підтверджено ³) [95 % ДІ]	(43 %) [38,6-47,2]	(16 %) [11,3-21,0]	(2 %) [0,6-4,4]
Частково	12 %	7 %	8 %

¹ Критерій гематологічної відповіді (всі відповіді підтверджуються у період ≥ 4 тижні)
ПГР: дослідження 0110 [лейкоцити $<10 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $<450 \times 10^9/\text{л}$, мієлоцити метамієлоцити $<5\%$ у крові, відсутні в крові бласти та промієлоцити, базофіли $<20\%$, не залучений екстрамедулярний гемопоєз] та дослідження 0102 і 0109 [АЧН (абсолютне число нейтрофілів) $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$, відсутні бласти, бласти кісткового мозку $<5\%$ та відсутність екстрамедулярної патології];
ВЛ: критерії такі ж, як і для ПГР, але АЧН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ та тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ (лише для 0102 та 0109);
ПХС: $<15\%$ бластів кісткового мозку (КМ) та периферійної крові (ПК), $<30\%$ бласти промієлоцити у КМ та ПК, $<20\%$ базофілів у ПК, відсутність екстрамедулярної патології, окрім хвороб печінки та селезінки (лише для 0102 та 0109).
² Критерії цитогенетичної відповіді
Головна відповідь складається з повної та часткової реакції: повна (0 % Ph метафаз), часткова (1-35 %).
³ Повна цитогенетична відповідь підтверджується шляхом проведення повторного цитогенетичного аналізу кісткового мозку мінімум через один місяць після первинного дослідження КМ.

Діти. До I фази клінічного дослідження із підвищеним дозуванням препарату залучено 26 дітей віком <18 років із ХМЛ у хронічній фазі ($n=11$), під час бластної кризи або з Ph гострим лейкозом ($n=15$). Дана популяція хворих у минулому отримувала інтенсивну терапію: у 46 % в анамнезі трансплантація кісткового мозку (ТКМ) та у 73 % – комбінована хіміотерапія. Пацієнтам було призначено дозування іматинібу 260 мг/м²/добу ($n=5$), 340 мг/м²/добу ($n=9$), 440 мг/м²/добу ($n=7$) та 570 мг/м²/добу ($n=5$). Із загальної кількості були доступні для аналізу всього 9 пацієнтів із хронічною стадією ХМЛ та цитогенетичними даними; 4 (44 %) та 3 (33 %) пацієнти отримали відповідно повну та часткову цитогенетичну реакцію, значення ГЦГР – 77 %.

Всього до фази II відкритого багатоцентрового неконтрольованого дослідження залучено 51 дитину з уперше діагностованим ХМЛ у хронічній стадії. Пацієнтам призначено 340 мг/м²/добу іматинібу без перерви у зв'язку з відсутністю дозолімітуючої токсичності препарату. Після 8 тижнів терапії у дітей із вперше діагностованим ХМЛ було отримано швидку відповідь на лікування: ПГР – 78 %. Підвищений показник ПГР супроводжувався розвитком повної цитогенетичної реакції (ПЦГР) у 65 %, що подібний до отриманого результату у дорослих пацієнтів. Також додатково ЧЦГР спостерігалась у 16 % тих, хто мав ГЦГР 81 %. У більшості хворих, які отримали ПЦГР між 3 та 10 місяцем лікування, середній час появи реакції оцінений на рівні 5,6 місяця (на основі методу Каплана-Мейєра).

Клінічні дослідження Ph ГЛЛ (Ph-хромосомопозитивний гострий лімфобластний лейкоз)

Вперше діагностований Ph ГЛЛ. У процесі контрольованого дослідження (ADE 10) ефективності іматинібу порівняно з індукційною хіміотерапією 55 вперше діагностованим пацієнтам віком від 55 років застосовували монотерапію іматинібом. У результаті досягнуто значно вищого рівня повної гематологічної відповіді порівняно з хіміотерапією (96,3 % проти 50 %; $p=0,0001$). У випадках, коли консервативна терапія іматинібом була призначена пацієнтам, які погано реагували або не реагували взагалі на хіміотерапію, 9 (81,8 %) із 11 хворих отримали повну гематологічну відповідь. Клінічний ефект пов'язується зі значним зменшенням транскрипції bcr-abl у групі іматинібу порівняно з групою хіміотерапії через 2 тижні лікування ($p=0,02$). Після індукції всі пацієнти отримували іматиніб та консолідаційну хіміотерапію (див.

таблицю 3), рівень транскрипції bcr-abl в обох групах через 8 тижнів був однаковим. Як і очікувалось на початку дизайну дослідження, не було зафіксовано різниці у тривалості ремісії, виживанні при повному одужанні або загальному показнику виживання. Також пацієнти з повною молекулярною відповіддю та мінімальними залишками хвороби мали кращий результат лікування у показниках тривалості ремісії ($p=0,01$) та виживання після повного одужання.

Під час чотирьох неконтрольованих клінічних досліджень (AAU02, ADE04, AJP01 та AUS01) популяції із 211 вперше діагностованих Ph ГЛЛ пацієнтів отримали результати, аналогічні до вищенаведених. Терапія іматинібом у комбінації з індукційною хіміотерапією (див. таблицю 3) призвела до рівня гематологічної відповіді у 93 % (147 із 158 досліджених пацієнта) та рівня головної цитогенетичної відповіді у 90 % (19 з 21 дослідженого пацієнта). Повна молекулярна реакція досягла 48 % (49 зі 102 досліджених хворих). Показники виживання після повного одужання (ВПО) та загальної виживаності (ЗВ) у двох дослідженнях (AJP01 та AUS01) перевищили 1 рік, що є більшим за дані історичного моніторингу (ВПО $p<0,001$; ЗВ $p<0,0001$).

Таблиця 3

Схема лікування хіміотерапією у комбінації з іматинібом

Дослідження ADE10	
Префаза	ДЕКС 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; ЦФ 200 мг/м ² в/в, дні 3, 4, 5; МТС 12 мг спінально, день 1
Індукція ремісії	ДЕКС 10 мг/м ² перорально, дні 6-7, 13-16; ВКР 1 мг в/в, дні 7, 14; ІДА 8 мг/м ² в/в (0,5 години), дні 7, 8, 14, 15; ЦФ 500 мг/м ² в/в (1 година) день 1; Ага-С 60 мг/м ² в/в, дні 22-25, 29-32
Консолідаційна терапія I, III, V	МТС 500 мг/м ² в/в (24 години), дні 1, 15; 6-МП 25 мг/м ² перорально, дні 1-20
Консолідаційна терапія II, IV	Ага-С 75 мг/м ² в/в (1 година), дні 1-5; VM26 60 мг/м ² в/в (1 година), дні 1-5
Дослідження AAU02	
Індукційна терапія (вперше діагн. Ph ГЛЛ)	Данорубіцин 30 мг/м ² в/в, дні 1-3, 15-16; ВКР 2 мг загальна доза в/в, дні 1, 8, 15, 22; ЦФ 750 мг/м ² в/в, дні 1, 8; преднізон 60 мг/м ² перорально, дні 1-7, 15-21; ІДА 9 мг/м ² перорально, дні 1-28; МТС 15 мг спінально, дні 1, 8, 15, 22; Ага-С 40 мг спінально, дні 1, 8, 15, 22; метилпреднізолон 40 мг спінально, дні 1, 8, 15, 22
Консолідаційна терапія (вперше діагн. Ph ГЛЛ)	Ага-С 1,000 мг/м ² /12 год в/в (3 години), дні 1-4; мітоксантрон 10 мг/м ² в/в, дні 3-5; МТС 15 мг спінально, день 1; метилпреднізолон 40 мг спінально, день 1
Дослідження ADE04	
Префаза	ДЕКС 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; ЦФ 200 мг/м ² в/в, дні 3-5; МТС 15 мг спінально, день 1
Індукційна терапія I	ДЕКС 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; ВКР 2 мг в/в, дні 6, 13, 20; данорубіцин 45 мг/м ² в/в, дні 6-7, 13-14
Індукційна терапія II	ЦФ 1 г/м ² в/в (1 година), дні 26, 46; Ага-С 75 мг/м ² в/в (1 година), дні 28-31, 35-38, 42-45; 6-МП 60 мг/м ² перорально, дні 26-46
Консолідаційна терапія	ДЕКС 10 мг/м ² перорально, дні 1-5; віндезин 3 мг/м ² в/в, день 1; МТС 1,5 г/м ² в/в (24 години), день 1; етопозид 250 мг/м ² в/в (1 година) дні 4-5; Ага-С 2х 2 г/м ² в/в (3 години, 12 годин), день 5
Дослідження AJP01	

Індукційна терапія	ЦФ 1,2 г/м ² в/в (3 години), день 1; данорубіцин 60 мг/м ² в/в (1 година), дні 1-3; вінкристин 1,3 мг/м ² в/в, дні 1, 8, 15, 21; преднізолон 60 мг/м ² /добу перорально
Консолідаційна терапія	Курс альтернативної хіміотерапії: висока доза хіміотерапії з МТС 1 г/м ² в/в (24 години), день 1 та Ага-С 2 г/м ² в/в (12 годин), дні 2-3, 4 цикли
Підтримуюче лікування	ВКР 1,3 г/м ² в/в, день 1; преднізолон 60 мг/м ² перорально, дні 1-5
Дослідження AUS01	
Індукційно-консолідаційна терапія	Схема гіпер-CVAD: ЦФ 300 мг/м ² в/в (3 години, 12 годин), дні 1-3; вінкристин 2 мг в/в, дні 4, 11; доксорубіцин 50 мг/м ² в/в (24 години), день 4; ДЕКС 40 мг/добу в дні 1-4 та 11-14, альтернативно з МТС 1 г/м ² в/в (24 години), день 1, Ага-С 1 г/м ² в/в (2 години, 12 годин), дні 2-3 (всього 8 курсів)
Підтримуюче лікування	ВКР 2 мг в/в в місяць протягом 13 місяців; преднізолон 200 мг перорально, 5 днів у місяць протягом 13 місяців
Всі схеми лікування включають призначення стероїдів для профілактики захворювань ЦНС.	
Ага-С - цитозину арабінозид; ЦФ - циклофосфамід; ДЕКС - дексаметазон; МТС - метотрексат; 6-МП - 6-меркаптопурін; VM26 - теніпозид; ВКР - вінкристин; ІДА - ідарубіцин; в/в - внутрішньовенно.	

Педіатричні пацієнти

У дослідженні I2301 93 пацієнти (віком від 1 до 22 років) з Ph ГЛЛ були зараховані до відкритого, багатоцентрового, послідовної когорти, нерандомізованого випробування фази III та отримували лікування іматинібом (340 мг/м²/добу) у поєднанні з інтенсивною хіміотерапією після індукційної терапії. Іматиніб вводили з перервами в когортах 1-5, зі збільшенням тривалості та раннім початком прийому іматинібу від когорти до когорти; когорти 1, яка отримує найнижчу інтенсивність, і когорти 5, яка отримує найвищу інтенсивність іматинібу (найдовша тривалість у днях із постійним добовим дозуванням іматинібу під час перших курсів хіміотерапії). Постійне щоденне застосування іматинібу на початку лікування в поєднанні з хіміотерапією у когорти 5 пацієнтів (n=50) покращило 4-річну виживаність без подій (EFS) порівняно з історичним контролем (n=120), які отримували стандартну хіміотерапію без іматинібу (69,6 % проти 31,6 % відповідно). За оцінками, 4-річна ОС у когортних 5 пацієнтів становила 83,6 % порівняно з 44,8 % у попередніх контрольних групах. 20 із 50 (40 %) пацієнтів у когорті 5 отримали трансплантацію гематопоетичних стовбурових клітин.

Таблиця 4

Схема лікування хіміотерапією у комбінації з іматинібом у дослідженні I2301

Блок консолідації 1 (3 тижні)	VP-16 (Етопозид) (100 мг/м²/добу, в/в): доба 1-5. Іфосфамід (1,8 г/м²/добу, в/в): доба 1-5. МЕСНА (360 мг/м²/дозу кожні 3 години x 8 доз/добу, в/в): доба 1-5. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 6-15 або до АЧН >1500 пост надір в/ш Метотрексат (вікова стандартизація): доба 1 ТІЛЬКИ. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 8, 15.
Блок консолідації 2 (3 тижні)	Метотрексат (5 г/м² за 24 години, в/в): доба 1. Лейковорин (75 мг/м² на 36 годину, в/в; 15 мг/м² в/в або перорально кожні 6 годин x 6 доз) ІІІ: доба 2 та 3. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1. ARA-C (цитарабін) (3 г/м²/дозу кожні 12 годин x 4, в/в): доба 2 та 3. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 4-13 або до АЧН >1500 пост надір.
Блок реіндукції 1 (3 тижні)	VCR (вінкристин) (1,5 мг/м²/добу, в/в): доба 1, 8 та 15. DAUN (даунорубіцин) (45 мг/м²/добу болюсно, в/в): доба 1 та 2. СРМ (циклофосфамід) (250 мг/м²/дозу кожні 12 годин x 4 дози, в/в): доба 3 та 4. ПЕГ-АСП (2500 МО/м², в/м): доба 4. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 5-14 або до АЧН >1500 пост надір. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1 та 15. DEX (дексаметазон) (6 мг/м²/добу, п/о): доба 1-7 та 15-21.
Блок інтенсифікації 1 (9 тижнів)	Метотрексат (5 г/м² за 24 годин, в/в): доба 1 та 15. Лейковорин (75 мг/м² на 36 годину, в/в; 15 мг/м² в/в або п/о кожні 6 годин x 6 доз) ІІІ: доба 2, 3, 16 та 17. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1 та 22. VP-16 (Етопозид) (100 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. СРМ (циклофосфамід) (300 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. МЕСНА (150 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 27-36 або до АЧН >1500 пост надір. ARA-C (цитарабін) (3 г/м² кожні 12 годин, в/в): доба 43, 44. L-Аспарагіназа (6000 МО/м², в/м): доба 44.
Блок інтенсифікації 2 (3 тижні)	VCR (вінкристин) (1,5 мг/м²/добу, в/в): доба 1, 8 та 15. DAUN (даунорубіцин) (45 мг/м²/добу болюсно, в/в): доба 1 та 2. СРМ (циклофосфамід) (250 мг/м²/дозу кожні 12 годин x 4 дози, в/в): доба 3 та 4. ПЕГ-АСП (2500 МО/м², в/м): доба 4. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 5-14 або до АЧН >1500 пост надір. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1 та 15. DEX (дексаметазон) (6 мг/м²/добу, п/о): доба 1-7 та 15-21.

Блок інтенсифікації 2 (9 тижнів)	Метотрексат (5 г/м² за 24 годин, в/в): доба 1 та 15. Лейковорин (75 мг/м² на 36 годину, в/в; 15 мг/м² в/в або п/о кожні 6 годин x 6 доз) III: доба 2, 3, 16 та 17. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1 та 22. VP-16 (Етопозид) (100 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. СРМ (циклофосфамід) (300 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. МЕСНА (150 мг/м²/добу, в/в): доба 22-26. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 27-36 або до АЧН >1500 пост надір. АРА-С (цитарабін) (3 г/м² кожні 12 годин, в/в): доба 43, 44. L-Аспарагіназа (6000 МО/м², в/м): доба 44.
Підтримуюча терапія (8-тижневі цикли) Цикли 1-4	Метотрексат (5 г/м² за 24 години, в/в): доба 1. Лейковорин (75 мг/м² на 36 годину, в/в; 15 мг/м² в/в або п/о кожні 6 годин x 6 доз) III: доба 2 та 3. Потрійна інтратекальна терапія (вікова стандартизація): доба 1, 29. VCR (вінкристин) (1,5 мг/м², в/в): доба 1, 29. DEX (дексаметазон) (6 мг/м²/добу п/о): доба 1-5; 29-33. 6-меркаптопурин (75 мг/м²/добу, п/о): доба 8-28. Метотрексат (20 мг/м²/тиждень, п/о): доба 8, 15, 22. VP-16 (Етопозид) (100 мг/м², в/в): доба 29-33. СРМ (циклофосфамід) (300 мг/м², в/в): доба 29-33. МЕСНА в/в доба 29-33. Г-КСФ (5 мкг/кг, п/ш): доба 34-43..
Підтримуюча терапія (8-тижневі цикли) Цикл 5	Краніальне опромінення (тільки Блок 5). 12 греї у 8 фракціях (доз опромінення за один сеанс) для всіх пацієнтів, у яких діагностований статус ЦНС1 та ЦНС2. 18 греї у 10 фракціях (доз опромінення за один сеанс) для всіх пацієнтів, у яких діагностований статус ЦНС3. VCR (вінкристин) (1,5 мг/м²/добу, в/в): доба 1, 29. DEX (дексаметазон) (6 мг/м²/добу, п/о): доба 1-5; 29-33. 6-меркаптопурин (75 мг/м²/добу, п/о): доба 11-56 (відмова від 6-меркаптопурину протягом 6-10 діб краніального опромінення, починаючи з 1 доби Циклу 5. Починають прийом 6-меркаптопурину з 1 доби після завершення краніального опромінення). Метотрексат (20 мг/м²/тиждень, п/о): доба 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50.
Підтримуюча терапія (8-тижневі цикли) Цикли 6-12	VCR (вінкристин) (1,5 мг/м²/добу, в/в): доба 1, 29. DEX (дексаметазон) (6 мг/м²/добу, п/о): доба 1-5; 29-33. 6-меркаптопурин (75 мг/м²/добу, п/о): доба 1-56. Метотрексат (20 мг/м²/тиждень, п/о): доба 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50.

Г-КСФ – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор, VP-16 – етопозид, МТХ – метотрексат, в/в – внутрішньовенно, п/ш – підшкірно, ІТ – внутрішньошкірний, РО – пероральний, ІМ – внутрішньом'язовий, АРА-С – цитарабін, СРМ – циклофосфамід, VCR – вінкристин, DEX – дексаметазон, DAUN – даунорубіцин, L-ASP – L-аспарагіназа, ПЕГ-АСП = ПЕГ аспарагіназа, МЕСНА – 2-меркаптоетан сульфонат натрію, III – або до МТХ рівень <0,1 мкМ.

Дослідження АІТ07 було багатоцентрове, відкрите, рандомізоване, фаза II/III дослідження, яке включало в себе 128 пацієнтів (віком від 1 до 18 років), які отримували лікування імаїнібом у поєднанні з хіміотерапією. Дані щодо безпеки цього

дослідження з великою вірогідністю відповідають профілю безпеки іматинібу для пацієнтів з Ph ГЛЛ.

Загострення/резистентність Ph ГЛЛ. При застосуванні монотерапії іматинібом пацієнтам із загостренням або резистентністю до лікування Ph ГЛЛ відповідь на медикаментозну терапію зафіксовано у 53 з 411 хворих, головну цитогенетичну реакцію – у 23 %, гематологічну реакцію – у 30 % (9 % – повна). Примітка: 353 із 411 пацієнтів лікувались у програмах із розширеним доступом, де не було зібрано даних про головну відповідь на проведену терапію. Середній час прогресування всієї популяції (411 хворих) із загостренням або резистентністю до лікування Ph ГЛЛ становив 2,6-3,1 місяця, а середній показник загального виживання – від 4,9 до 9 місяців. Аналогічні дані були отримані при повторному аналізі із включенням лише пацієнтів віком від 55 років.

Клінічні дослідження МДС/МПС

Клінічний досвід застосування іматинібу при даній патології обмежений та базується на показниках гематологічної та цитогенетичної відповіді. Відсутні будь-які клінічні дослідження, що демонстрували б значний клінічний ефект медикаментозної терапії або зростання рівня виживаності хворих. Під час фази II відкритого багатоцентрового клінічного дослідження (B2225) проводилося тестування іматинібу у різних популяціях пацієнтів із захворюваннями, які загрожують життю та пов'язані з Abl, Kit або PDGFR протеїнтирозинкінази. У випробуванні брали участь 7 хворих на МДС/МПС, які отримували 400 мг іматинібу на день. У трьох із них спостерігалась ПГР та у одного – ЧГР. Під час дослідження три з чотирьох пацієнтів з виявленою перебудовою гена PDGFR отримали гематологічну відповідь (2 ПГР та 1 ЧГР). Вік хворих становив від 20 до 72 років.

Був створений реєстр досліджень (дослідження L2401) для збору даних про довгострокову безпеку та ефективність у пацієнтів, які страждали мієлопроліферативними новоутвореннями з реаранжуванням PDGFR- β та які отримували лікування іматинібом. 23 пацієнти, зареєстровані у цьому реєстрі, отримували іматиніб у середній добовій дозі 264 мг (діапазон: від 100 до 400 мг) середньою тривалістю 7,2 року (від 0,1 до 12,7 року). Через оглядність цього реєстру, дані для гематологічних, цитогенетичних та молекулярних оцінок були доступні для 22, 9 та 17 із 23 зарахованих пацієнтів відповідно. Якщо припустити, що пацієнти з відсутніми даними не давали клінічної відповіді на лікування, ХСН спостерігався у 20/23 (87 %) пацієнтів, ССуР – у 9/23 (39,1 %) пацієнтів, а MR – у 11/23 (47,8 %) пацієнтів відповідно. Коли коефіцієнт відповіді розраховується у пацієнтів, які мають принаймні одну достовірну оцінку, частота відповідей для ХСН, ССуР та MR становила 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) та 11/17 (64,7 %) відповідно.

Також у подальшому у 13 виданнях було опубліковано звіти про 24 пацієнтів із МДС/МПС. 21 хворий отримував 400 мг іматинібу на добу, решті було призначено менші дозування. Перебудова гена PDGFR виявлена у 11 пацієнтів, 9 із них отримали ПГР та 1 – ЧГР. Вік хворих становив від 2 до 79 років. В останніх публікаціях з'явилась оновлена інформація про 6 із 11 пацієнтів, усі вони знаходилися у цитогенетичній ремісії (період 32-38 місяців). У подібній публікації наведено дані довготривалих спостережень за 12 пацієнтами із МДС/МПС та перебудовою гена PDGFR (5 хворих з дослідження B2225). Ці хворі отримували іматиніб у середньому протягом 47 місяців

(від 24 днів до 60 місяців). Спостереження за 6 із них триває вже протягом 4 років. У 11 хворих зафіксована швидка ПГР, у 10 – повна нормалізація цитогенетичних показників та зменшення або повне зникнення кількості транскрипцій. Гематологічна та цитогенетична відповідь виникала в середньому протягом 49 місяців (від 19 до 60) та 47 місяців (від 16 до 59) відповідно. Рівень загального виживання з моменту встановлення діагнозу склав 65 місяців (від 25 до 234). Застосування іматинібу пацієнтам без генетичних транслокацій не призводило до значних клінічних результатів.

Відсутні будь-які клінічні дослідження дітей із МДС/МПС. Інформація про 5 пацієнтів із МДС/МПС, пов'язаних з перебудовою гена PDGFR, була опублікована у 4 виданнях. Вік хворих був від 3 місяців до 4 років, іматиніб призначали у дозі 50 мг або від 92,5 мг/м² до 340 мг/м² на добу. У всіх пацієнтів зафіксовано повну гематологічну відповідь, цитогенетичну та/або клінічну відповідь.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із ГЕС /ХЕЛ

У процесі одного відкритого багатоцентрового клінічного дослідження фази II (дослідження препарату B2225) проводилось випробування іматинібу в різних популяціях пацієнтів із захворюваннями, що загрожували життю, пов'язаними з Abl, Kit або протейнтірозинкіназою рецептора ТФР. У процесі цього дослідження 14 пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ проходили лікування іматинібом у дозі від 100 мг до 1000 мг на добу. Крім того, як повідомлялось у 35 опублікованих описах випадків та дослідженнях серії випадків, 162 пацієнти з ГЕС/ХЕЛ отримували іматиніб у дозах від 75 мг до 800 мг на добу. Цитогенетичні порушення оцінювались у 117 пацієнтів із загальною чисельністю популяції 176 пацієнтів. У 61 зі 117 пацієнтів було виявлено гібридну кіназу FIP1L1-PDGFR α . В інших 3 опублікованих описах випадків ще у чотирьох пацієнтів із ГЕС була виявлена позитивна реакція на FIP1L1-PDGFR α . Всі 65 пацієнтів з позитивною реакцією на гібридну кіназу FIP1L1-PDGFR α досягли стійкої гематологічної відповіді протягом місяця (діапазон від 1 до 44 місяців, які були цензуровані на момент повідомлення). Як повідомлялося в недавній публікації, 21 із 65 цих пацієнтів також досягли повної молекулярної ремісії зі середнім періодом подальшого спостереження 28 місяців (діапазон 13-67 місяців). Вік цих пацієнтів коливався від 25 до 72 років. Крім того, у інших описах випадків дослідники повідомляли про поліпшення у симптоматиці та порушеннях функцій інших органів. Спостерігали покращення з боку серця, нервової системи, шкіри/підшкірних тканин, органів дихальної системи/грудної клітки/середостіння, опорно-рухового апарату/сполучної тканини/судин, шлунково-кишковому тракту.

Контрольовані дослідження за участю дітей із ГЕС/ХЕЛ не проводились. У 3 публікаціях про трьох (3) пацієнтів з ГЕС і ХЕЛ, пов'язаних із рецептором ТФР, була зареєстрована перебудова генів. Вік цих пацієнтів коливався від 2 до 16 років, іматиніб таким пацієнтам вводили у дозі 300 мг/м² на добу або у діапазоні доз 200-400 мг на добу. Всі пацієнти досягли повної гематологічної відповіді, повної цитогенетичної відповіді та/або повної молекулярної відповіді.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів з неоперабельними і/або метастатичними ГІСП

Одне відкрите рандомізоване неконтрольоване міжнародне дослідження фази II проводилось за участю пацієнтів із неоперабельними або метастатичними злоякісними ГІСП. У це дослідження були включені і рандомізовані 147 пацієнтів для прийому препарату в дозі 400 мг або 600 мг перорально 1 раз на добу на термін до 36 місяців. Ці пацієнти були віком від 18 до 83 років і мали морфологічний діагноз Kit-позитивної злоякісної ГІСП, яка була неоперабельною і/або метастатичною. Регулярно проводились імуногістохімічні аналізи з Kit-антитілами (А-4502, кролячі поліклональні антисироватки, 1:100; ДАКО корпорація, Карпінтерія, Каліфорнія)

відповідно до аналізу методом застосування комплексу авідин-біотин-пероксидаза після демаскування антигену.

Початкові докази ефективності базувались на об'єктивній частоті відповіді. Пухлини мали бути вимірними хоча б в одному місці захворювання, характеристики відповіді базувались на критеріях Південно-західної онкологічної групи (SWOG). Результати наведено у таблиці 5.

Таблиця 5

Найкраща відповідь пухлини у дослідженні STIB2222 (ГІСТ)

Найкраща відповідь	Всі дози (n=147) 400 мг (n=73) 600 мг (n=74) n (%)
Повна відповідь	1 (0,7)
Часткова відповідь	98 (66,7)
Стабілізація захворювання	23 (15,6)
Прогресування захворювання	18 (12,2)
Не піддається оцінці	5 (3,4)
Невідомо	2 (1,4)

Відмінностей у частоті відповідей між двома групами лікування не було. Значна кількість пацієнтів, у яких був стабільний перебіг захворювання на момент проміжного аналізу, досягли часткової ремісії при більш тривалому лікуванні (середній період подальшого спостереження становив 31 місяць). Середній час до отримання відповіді складав 13 тижнів (95 % ДІ 12-23). Середній час до встановлення неефективності лікування у пацієнтів становив 122 тижні (95 % ДІ 106-147), тоді як у загальній популяції дослідження він становив 84 тижні (95 % ДІ 71-109). Середнього показника загального виживання не досягнуто. Оцінка за методом Каплана-Мейера для встановлення виживання після 36-місячного періоду подальшого спостереження становила 68 %.

У двох клінічних дослідженнях (дослідження B2222 і міжгрупове дослідження S0033) добова доза іматинібу була збільшена до 800 мг для пацієнтів із прогресуванням при більш низьких добових дозах (400 мг або 600 мг). Для загального клінічного ефекту на рівні 26 % добову дозу було збільшено до 800 мг в цілому у 103 пацієнтів; 6 пацієнтів досягли часткової ремісії та 21 – стабілізації захворювання після ескалації дози. Як показали доступні дані з безпеки, підвищення дози до 800 мг на добу у пацієнтів з прогресуванням при більш низьких дозах (400 мг або 600 мг на добу) не впливає на профіль безпеки іматинібу.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із ГІСП при проведенні ад'ювантної терапії

У процесі багатоцентрового подвійного сліпого довгострокового плацебо-контрольованого дослідження фази III (Z9001) за участю 773 пацієнтів іматиніб досліджувався як ад'ювантна терапія. Вік цих пацієнтів коливався від 18 до 91 року. У дослідження були включені пацієнти з гістологічним діагнозом первинної ГІСП, які експресували Kit-білок за результатами імунохімічного дослідження та мали розмір пухлини ≥ 3 см у максимальному вимірі з повною резекцією первинної ГІСП протягом 14-70 днів до реєстрації. Після резекції первинної ГІСП пацієнти були рандомізовані в одну з двох груп дослідження: іматиніб у дозі 400 мг на добу або

плацебо протягом одного року.

Первинною кінцевою точкою дослідження було безрецидивне виживання (БРВ), яке визначається як час від дати рандомізації до дати рецидиву або смерті внаслідок будь-якої причини.

Іматиніб значно збільшував БРВ, у 75 % пацієнтів було зареєстроване безрецидивне виживання на 38 місяці прийому іматинібу порівняно з 20 місяцями у групі прийому плацебо (95 % ДІ [30 – без оцінювання]; [14 – без оцінювання] відповідно); (відносний ризик – 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Протягом року загальне БРВ значно покращилось у групі прийому іматинібу (97,7 %) порівняно з плацебо (82,3 %) ($p < 0,0001$). Ризик рецидиву, таким чином, зменшився приблизно на 89 % порівняно з плацебо (відношення ризиків – 0,113 [0,049-0,264]).

Ризик рецидиву у пацієнтів після операції з видалення первинної ГІСП оцінювали методом ретроспективного аналізу на основі таких прогностичних факторів: розмір пухлини, мітотичний індекс, локалізація пухлини. Дані мітотичного індексу були доступні для 556 із 713 пацієнтів, які почали лікування. Результати аналізу підгруп відповідно до класифікації ризику Національного інституту охорони здоров'я США та Інституту патології збройних сил США наведені в таблиці 6. У групах з низьким і дуже низьким ступенем ризику переваг не відзначено. Не було переваг і у показнику загального виживання.

Таблиця 6

Резюме аналізу БРВ у процесі дослідження Z9001 відповідно до класифікації ризику Національного інституту охорони здоров'я США та Інституту патології Збройних сил США

Критерії ризику	Рівень ризику	% пацієнтів	Кількість випадків/ кількість пацієнтів імаїніб порівняно з плацебо	Загальне відношення ризиків (95 % ДІ)*	Показник БРВ (%)	
					12 місяців	24 місяці
Національний інститут охорони здоров'я США	низький	29,5	0/86 порівняно з 2/90	не визначений	100 порівняно з 98,7	100 порівняно з 95,5
	середній	25,7	4/75 порівняно з 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 порівняно з 94,8	97,8 порівняно з 89,5
	високий	44,8	21/140 порівняно з 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 порівняно з 64,0	80,7 порівняно з 46,6
Інститут патології Збройних сил США	дуже низький	20,7	0/52 порівняно з 2/63	не визначався	100 порівняно з 98,1	100 порівняно з 93,0
	низький	25,0	2/70 порівняно з 0/69	не визначався	100 порівняно з 100	97,8 порівняно з 100
	помірний	24,6	2/70 порівняно з 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 порівняно з 90,8	97,9 порівняно з 73,3
	високий	29,7	16/84 порівняно з 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 порівняно з 56,1	79,9 порівняно з 41,5

* Повний період подальшого спостереження; не визначений.

У процесі другого багатоцентрового відкритого дослідження фази III (SSG XVIII/AIO) порівнювалось лікування іматинібом у дозі 400 мг на добу протягом 12 місяців з 36-місячним періодом лікування пацієнтів після хірургічної резекції ГІСП і одним із таких параметрів: діаметр пухлини >5 см і мітотичний індекс >5/50 у полі зору або діаметр пухлини >10 см і будь-який мітотичний індекс або пухлина будь-якого розміру з мітотичним індексом >10/50 у полі зору або пухлинами з проривом у черевну порожнину. Загалом 397 пацієнтів погодилися на участь у дослідженні і були рандомізовані (199 пацієнтів у групу лікування протягом 12 місяців і 198 пацієнтів у групу лікування протягом 36 місяців), середній вік становив 61 рік (діапазон від 22 до 84 років). Середній період подальшого спостереження становив 54 місяці (від дати рандомізації до дати закриття даних) зі загальним періодом між першим рандомізованим пацієнтом і до дати закриття даних у 83 місяці.

Первинною кінцевою точкою дослідження було БРВ.

При лікуванні іматинібом протягом 36 місяців БРВ було значно довшим порівняно з 12 місяцями лікування іматинібом (із загальним відношенням ризиків (ВР) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (див. таблицю 7).

Крім того, при лікуванні іматинібом протягом 36 місяців значно довшим було загальне виживання (ЗВ) порівняно з 12 місяцями лікування іматинібом (ВР = 0,45 [0,22, 0,89], $p < 0,0187$) (див. таблицю 7).

Більша тривалість лікування (>36 місяців) може затримати початок подальших рецидивів, однак вплив цього відкриття на загальне виживання залишається невідомим.

Загальна кількість смертей становила 25 у групі лікування протягом 12 місяців і 12 – у групі лікування протягом 36 місяців.

Під час аналізу пацієнтів, які почали проходити лікування, тобто в тому числі всієї досліджуваної популяції, лікування іматинібом протягом 36 місяців показало кращі результати, ніж у групі лікування протягом 12 місяців. У плановому аналізі підгруп за типом мутацій, ВР для БРВ у групі лікування протягом 36 місяців для пацієнтів з мутаціями екзона 11 становило 0,35 [95 % ДІ: 0,22; 0,56]. Не можна було зробити висновків щодо інших підгруп з менш поширеними мутаціями у зв'язку з малою кількістю спостережуваних подій.

Таблиця 7

Лікування іматинібом протягом 12 місяців і 36 місяців (дослідження SSGXVIII/AIO)

БРВ	Група лікування протягом 12 місяців	Група лікування протягом 36 місяців
	% (ДІ)	% (ДІ)
12 місяців	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 місяці	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 місяців	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 місяців	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 місяців	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)

Виживання		
36 місяців	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 місяців	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 місяців	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

Контрольовані дослідження за участю дітей зі с-Kit позитивними ГІСП не проводились. У 7 публікаціях повідомлялося про 17 пацієнтів зі ГІСП (з Kit і ТФРР мутаціями або без них). Вік цих пацієнтів коливався від 8 до 18 років, іматиніб вводили як ад'ювантну або метастатичну терапію або у діапазоні доз від 300 до 400 мг на добу. У більшості дітей, які проходили лікування ГІСП, не вистачало даних, що підтверджують с-Kit або ТФРР мутації, які могли б призвести до змішаних клінічних результатів.

Клінічні дослідження за участю пацієнтів із ДФСВ

Одне відкрите багатоцентрове клінічне дослідження фази II (дослідження B2225) проводилось за участю 12 пацієнтів із ДФСВ, які отримували лікування іматинібом у дозі 800 мг на добу. Вік пацієнтів із ДФСВ коливався від 23 до 75 років; ДФСВ були метастатичними, з локальним рецидивом після первинної резекції і не піддавались подальшій резекції на момент включення у дослідження. Початкові докази ефективності базувались на об'єктивній частоті відповіді. З 12 пацієнтів, включених у дослідження, у 9 спостерігалась відповідь на лікування, в одного – повна і у 8 – часткова. У трьох пацієнтів з частковою відповіддю згодом були відсутні ознаки захворювання після хірургічного лікування. Медіана тривалості терапії в дослідженні B2225 становила 6,2 місяця з максимальною тривалістю 24,3 місяця. У 5 опублікованих описах випадків повідомлялось ще про 6 пацієнтів із ДФСВ, які проходили лікування іматинібом, їх вік коливався від 18 місяців до 49 років. Дорослі пацієнти, про яких повідомлялось у публікаціях, проходили лікування іматинібом у дозі 400 мг (4 випадки) або у дозі 800 мг (1 випадок) на добу. У 5 пацієнтів спостерігалась відповідь на лікування, у 3 – повна та у 2 – часткова. Медіана тривалості терапії в публікаціях коливалася від 4 тижнів до понад 20 місяців. Транслокація t(17:22)(q22;q13) або продукт його гена були наявні майже у всіх пацієнтів, у яких спостерігалась відповідь на лікування іматинібом.

Контрольовані дослідження за участю дітей із ДФСВ не проводились. У 3 публікаціях у 5 пацієнтів була зареєстрована перебудова генів, пов'язана ДФСВ та рецептором ТФР. Вік цих пацієнтів коливався від новонароджених до 14 років, і іматиніб вводили у дозі 50 мг на добу або у діапазоні доз від 400 до 520 мг/м² на добу. Всі пацієнти досягли часткової і/або повної відповіді на лікування.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика іматинібу

Оцінка фармакокінетики іматинібу проводилась при введенні в діапазоні доз від 25 до 1000 мг. Фармакокінетичні профілі аналізувалися на 1 день, а також на 7 день або на 28 день, коли було досягнуто рівноважної концентрації іматинібу у плазмі крові.

Абсорбція

Абсолютна біодоступність іматинібу складає у середньому 98 %. Коефіцієнт варіації для AUC іматинібу у плазмі крові має різні рівні поміж пацієнтів при пероральному прийомі препарату. При застосуванні препарату з їжею, яка має високий вміст жирів, порівняно з прийомом натще,

відзначається незначне зниження ступеня всмоктування (зменшення $C_{\max}$ іматинібу на 11 % та подовження $t_{\max}$ на 1,5 години) з незначним зменшенням AUC (7,4 %) порівняно з прийомом натще. Вплив попереднього хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракті на абсорбцію лікарського засобу не досліджувався.

Розподіл

За даними досліджень *in vitro*, при клінічно значимих концентраціях приблизно 95 % іматинібу зв'язується з білками плазми крові (головним чином з альбуміном та кислим α -глікопротеїном, незначною мірою – з ліпопротеїном).

Біотрансформація

Головним метаболітом іматинібу, який циркулює у кров'яному руслі, є N-деметильоване піперазинове похідне, яке *in vitro* має фармакологічну активність, подібну до незміненого препарату. Було встановлено, що плазмові значення AUC для даного метаболіту складають лише 16 % AUC для іматинібу. Зв'язування N-деметильованого метаболіту з білками плазми крові подібне до незміненого препарату.

Іматиніб і N-деметильований метаболіт разом складають приблизно 65 % циркулюючої радіоактивності ($AUC_{(0-48)}$). Решта циркулюючої радіоактивності складається з низки незначних метаболітів.

Результати досліджень *in vitro* показали, що CYP3A4 є основним ферментом P450 людини, що каталізує біотрансформацію іматинібу. З групи потенційних препаратів для сумісного лікування (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, оксисечовина, норфлуксацин, пеніцилін V) тільки еритроміцин (IC_{50} 50 мкМ) і флуконазол (IC_{50} 118 мкМ) показали інгібуючу дію на метаболізм іматинібу, яка може мати клінічне значення.

Іматиніб, за даними досліджень *in vitro*, показав, що може бути конкурентним інгібітором маркера субстратів CYP2C9, CYP2D6 і CYP3A4/5. Значення K_i у мікросомах печінки людини було 27, 7,5 і 7,9 мкмоль/л відповідно. Максимальна концентрація іматинібу у плазмі крові хворих становила 2-4 мкмоль/л, отже, гальмування CYP2D6 та/або CYP3A4/5-метаболізму препаратів у сироватці крові можливе. Іматиніб не втручається у біотрансформацію 5-фторурацилу, але гальмується метаболізм паклітакселу у результаті конкурентного інгібування CYP2C8 (K_i = 34,7 мкМ). Це значення K_i набагато вище за очікуваний рівень у плазмі крові хворих, які застосовують іматиніб, отже, при одночасному застосуванні з 5-фторурацилом або лікуванні паклітакселом та іматинібом лікарська взаємодія не очікується.

Виведення

Після перорального застосування ^{14}C -міченого іматинібу приблизно 81 % його виводиться за 7 днів з калом (68 % введеної дози) та зі сечею (13 % дози). У незміненому стані виводиться приблизно 25 % дози (20 % – з калом та 5 % – зі сечею). Решта препарату виводиться у вигляді метаболітів.

Фармакокінетика у плазмі крові

Період напіввиведення ($t_{1/2}$) після перорального прийому у здорових добровольців становить приблизно 18 годин, що підтверджує, що призначення дози 1 раз на добу є прийнятним. У діапазоні доз від 25 до 1000 мг спостерігається пряма лінійна залежність AUC від величини

доз. При введенні повторних доз фармакокінетика іматинібу не змінюється, кумуляція препарату при постійному прийомі дози у 1,5-2,5 раза перевищувала початкове значення.

Фармакокінетика у пацієнтів з ГІСП

У пацієнтів з ГІСП експозиція була у 1,5 раза вищою, ніж у пацієнтів з ХМЛ при застосуванні у тій самій дозі (400 мг на добу). На підставі попереднього аналізу фармакокінетики в популяції у пацієнтів з ГІСТ було встановлено три змінних (альбумін, кількість лейкоцитів і білірубін), що мали статистичне відношення до фармакокінетики іматинібу. Зниження значення альбуміну викликало зменшення кліренсу (CL/F), а також більш високий рівень лейкоцитів, що призвело до скорочення CL/F. Однак ці показники не є достатньо значущі, щоб коригувати дози. У цій популяції пацієнтів наявність метастазів у печінці потенційно може призвести до печінкової недостатності та зниження метаболізму.

Популяція для аналізу фармакокінетики

На основі фармакокінетичних даних популяції у пацієнтів з ХМЛ був невеликий вплив віку на об'єм розподілу (12 % збільшення у пацієнтів >65 років). Ця зміна не вважається клінічно значущою. Було відзначено невеликий вплив маси тіла на величину кліренсу іматинібу: для пацієнтів з масою тіла 50 кг середній кліренс становить 8,5 л/годину, а для пацієнтів з масою тіла 100 кг середній кліренс зростає до 11,8 л/годину. Ці зміни не є достатньою підставою для корекції дози з урахуванням маси тіла. Фармакокінетика іматинібу не залежить і від статі та віку.

Фармакокінетика у дітей та підлітків

Як і у дорослих пацієнтів, іматиніб у дітей швидко всмоктується після прийому внутрішньо в обох фазах досліджень. Спосіб застосування дітям – 260 і 340 мг/м²/добу, що має таке ж клінічне значення, як дози 400 мг і 600 мг для дорослих пацієнтів. Порівняння AUC(0-24) на 8-й день і в 1-й день на рівні дози 340 мг/м²/добу виявило кумуляцію в 1,7 раза після повторного застосування.

На підставі зведеного популяційного фармакокінетичного аналізу у педіатричних пацієнтів з гематологічними порушеннями (ХМЛ, Ph ГЛЛ або іншими гематологічними порушеннями, які лікуються іматинібом), кліренс іматинібу збільшується зі збільшенням площі поверхні тіла (ППТ). Після виправлення ефекту ППТ інші демографічні показники, такі як вік, маса тіла та індекс маси тіла, не мали клінічно значущого впливу на експозицію іматинібу. Аналіз підтвердив, що вплив іматинібу у дітей, які отримували 260 мг/м² 1 раз на добу (не перевищуючи 400 мг 1 раз на добу) або 340 мг/м² 1 раз на добу (не перевищує 600 мг 1 раз на добу), були аналогічними показникам у дорослих пацієнтів, які отримували іматиніб 400 мг або 600 мг 1 раз на добу.

Пацієнти з порушеннями функції органів

Іматиніб та його метаболіти незначною мірою виводяться нирками. Оскільки нирковий кліренс іматинібу невеликий, у пацієнтів з нирковою недостатністю зниження загального кліренсу незначне. Зростання становить приблизно 1,5-2 рази, що відповідає 1,5-разовому зростанню рівня альфа-1 кислого глікопротеїну у плазмі крові, з яким міцно зв'язується іматиніб. Кліренс іматинібу, не зв'язаного з білками плазми крові, ймовірно, схожий у пацієнтів з нирковою недостатністю та пацієнтів з нормальною функцією нирок, оскільки ниркова екскреція представляє лише незначний шлях виведення для іматинібу.

Хоча результати фармакокінетичних досліджень показали, що існують значні варіації впливу, середній вплив іматинібу не збільшувався у пацієнтів з різним ступенем печінкової дисфункції порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неопакс® показаний для лікування:

- дорослих та дітей із вперше діагностованим хронічним мієлолейкозом (ХМЛ) з позитивною (Ph) філадельфійською хромосомою (BCR-ABL), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія лікування;
- дорослих та дітей з Ph ХМЛ у хронічній фазі після невдачі у терапії альфа-інтерфероном чи у фазі акселерації або бластної кризи;
- дорослих та дітей із вперше діагностованою гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ), з позитивною філадельфійською хромосомою, у складі хіміотерапії;
- дорослих пацієнтів із рецидивуючою чи резистентною Ph ГЛЛ, як монотерапія;
- дорослих пацієнтів із мієлодиспластичними/мієлопроліферуючими хворобами (МДС/МПХ), пов'язаними з перегрупуванням генів рецептора тромбоцитарного фактора росту (ТФР);
- дорослих пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/чи хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перегрупуванням генів FIP1L1-PDGFR α .

Впливу Неопаксу® на результат трансплантації кісткового мозку виявлено не було.

Неопакс® показаний для:

- лікування дорослих пацієнтів з Kit (CD 117)-позитивними неоперабельними і/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП);
- ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів, у яких відмічається значний ризик рецидиву Kit (CD 117)-позитивних злоякісних ГІСП після резекції; пацієнти, які мають низький або дуже низький ризик рецидиву, не повині отримувати ад'ювантну терапію;
- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною випираючою дерматофібросаркомою (ВДФС) та дорослих пацієнтів з рецидивуючою та/або метастатичною ВДФС, які не піддаються хірургічному видаленню.

У дорослих і дітей ефективність Неопаксу® базується на загальній гематологічній і цитогенетичній відповіді та виживаності без прогресування при ХМЛ, на частоті гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph ALL, MDS/MPD, на частоті гематологічної відповіді при HES/CEL та щодо частоти об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів із неоперабельним та/або метастатичним GIST і DFSP та щодо безрецидивної виживаності при ад'ювантній GIST. Досвід застосування Неопаксу® пацієнтам із MDS/MPD, пов'язаними з реорганізацією гена ТФР, дуже обмежений (див. «Фармакологічні властивості»). За винятком вперше діагностованої хронічної фази ХМЛ, немає контрольованих досліджень, що демонструють клінічну користь або збільшення виживаності при цих захворюваннях.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Активні речовини, які можуть збільшувати концентрацію іматинібу в плазмі крові

Взаємодія з речовинами, які інгібують активність ізофермента CYP3A4 цитохрому P450 (з інгібіторами протеази, такими як індинавір, лопінавір/ритонавір, ритонавір, саквінавір, талапревір, нелфінавір, боцепревір; антимікотиками групи азолів, включаючи кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол, а також деякими макролідами, такими як еритроміцин, кларитроміцин та телітроміцин), може призвести до зниження метаболізму та збільшення концентрації іматинібу. Спостерігалось значне збільшення ефекту іматинібу (середнє значення C_{max} і AUC іматинібу зросло на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців, коли його призначали одночасно з одноразовою дозою кетоконазолу (інгібітора CYP3A4). Потрібно бути обережним при призначенні іматинібу з інгібіторами CYP3A4.

Активні речовини, які можуть знижувати концентрацію іматинібу в плазмі крові

Речовини, які є індукторами активності CYP3A4 (наприклад, дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон або препарати звіробоя звичайного), можуть значно знизити ефект іматинібу, потенційно збільшуючи ризик терапевтичної невдачі. Премедикація кількома дозами рифампіцину 600 мг з подальшим введенням разової дози 400 мг іматинібу призводила до зниження C_{max} і AUC (0 - ∞) принаймні на 54 % і 74 % від відповідних значень без застосування рифампіцину. Аналогічні результати були отримані у пацієнтів зі злоякісними гліомами, які отримували іматиніб, приймаючи при цьому ферментіндукуючі антиконвульсанти (ФІАК), такі як карбамазепін, окскарбазепін і фенітоїн. Порівняно з пацієнтами, які не приймали ФІАК, значення AUC у плазмі крові для іматинібу знизилось на 73 %. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Активні речовини, концентрація яких у плазмі крові може бути змінена під впливом іматинібу

Іматиніб підвищує середні значення C_{max} і AUC симвастатину (субстрат CYP3A4) у 2 і 3,5 раза відповідно, що вказує на інгібування іматинібом CYP3A4. Тому рекомендується з обережністю призначати іматиніб зі субстратами CYP3A4 із вузьким терапевтичним вікном (наприклад, із циклоспорином, пімозидом, такролімусом, сиролімусом, ерготаміном, дієрготаміном, фентанілом, альфентанілом, терфенадином, бортезомібом, доцетакселом і хінідином). Іматиніб може збільшити концентрацію в плазмі крові інших препаратів, що метаболізуються CYP3A4 (таких як триазолобензодіазепіни,

дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, деякі інгібітори ГМГ-КоА-редуктази, тобто статини, та ін.).

Через відомий підвищений ризик кровотечі, який асоціюється із застосуванням іматинібу (наприклад, геморагії), пацієнти, яким необхідна антикоагулянтна терапія, повинні отримувати антикоагулянти з низькою молекулярною масою або стандартний гепарин замість похідних кумарину, таких як варфарин.

In vitro іматиніб інгібує активність ізоферменту CYP2D6 цитохрому P450 у концентраціях, подібних до тих, які впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу інгібує CYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу, при цьому $C_{\max}$ і AUC метопрололу збільшуються приблизно на 23 % (90 % ДІ [1,16-1,30]). При призначенні іматинібу спільно зі субстратами CYP2D6 коригування дози не є необхідним, проте обережність рекомендується при його призначенні зі субстратами CYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, такими як метопролол. Для пацієнтів, які отримують метопролол, потрібно розглянути можливість клінічного моніторингу.

In vitro іматиніб інгібує О-глюкуронадацію парацетамолу зі значенням K_i 58,5 мкмоль/л. Це інгібування не спостерігалось *in vivo* після введення 400 мг іматинібу і 1000 мг парацетамолу. Вплив вищих доз іматинібу і парацетамолу не вивчався.

Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні високих доз іматинібу і парацетамолу.

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які отримують левотироксин, експозиція левотироксину в плазмі крові може бути зменшена при одночасному застосуванні іматинібу, на що слід звернути увагу. Однак механізм взаємодії препаратів дотепер залишається невідомим.

Існує клінічний досвід одночасного призначення іматинібу разом із хіміотерапією Ph ГЛЛ пацієнтам, але лікарська взаємодія між іматинібом і хіміопрепаратами є не дуже позитивною. Може зростати частота небажаних явищ, асоційованих з іматинібом, таких як гепатотоксичність, мієлосупресія та інші. Було повідомлено, що застосування іматинібу разом з L-аспарагіназою може бути пов'язане з підвищенням гепатотоксичності. Таким чином, застосування іматинібу в комбінації з іншими лікарськими засобами вимагає особливої обережності.

Особливості застосування.

Одночасне застосування іматинібу разом з іншими лікарськими засобами може призвести до їх взаємодії. З обережністю слід приймати іматиніб з інгібіторами протеаз, азольними антимікотиками, деякими макролідами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (такими як циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дієрготамін, фентаніл, альфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарином та іншими похідними кумарину.

Одночасне застосування іматинібу та лікарських засобів, які індукують CYP3A4

(наприклад, дексаметазону, фенітоїну, карбамазепіну, рифампіцину, фенобарбіталу або препаратів звіробою звичайного), може значно послабити дію іматинібу, потенційно збільшуючи ризик терапевтичної невдачі. Тому слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Гіпотиреоз

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які перебували на замісній терапії левотироксином під час лікування іматинібом, були зареєстровані клінічні випадки гіпотиреозу. У таких хворих слід ретельно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

Гепатотоксичність

Метаболізм іматинібу відбувається в основному у печінці, і тільки 13 % препарату екскретується нирками. У пацієнтів із порушеннями функції печінки (легкого, середнього або тяжкого ступеня) слід ретельно контролювати показники периферійної крові та рівень печінкових ферментів. У пацієнтів з ГІСП можливі печінкові метастази, що може призвести до порушення функції печінки.

При застосуванні іматинібу були випадки ураження печінки, у тому числі печінкової недостатності та некрозу печінки. Коли іматиніб застосовувався у поєднанні з високодозовою хіміотерапією, було зафіксовано збільшення частоти серйозних печінкових реакцій. Функцію печінки слід ретельно контролювати у випадках, коли іматиніб застосовується разом із хіміотерапевтичними препаратами, які призводять до порушення функції печінки (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Затримка рідини

Тяжкі прояви затримки рідини (плеврит, набряки, набряк легенів, асцит, поверхневий набряк) були зареєстровані приблизно у 2,5 % хворих із вперше діагностованим ХМЛ, які приймали іматиніб. Тому настійно рекомендується регулярно контролювати масу тіла пацієнта. Причини несподіваного швидкого збільшення маси повинні бути ретельно вивчені, за необхідності слід вжити відповідних підтримуючих і терапевтичних заходів. У процесі клінічних випробувань було зафіксовано збільшення числа цих подій у літніх пацієнтів та пацієнтів із захворюваннями серця в анамнезі. Тому при застосуванні іматинібу хворим із серцевою дисфункцією слід проявляти обережність.

Пацієнти із захворюваннями серця

Слід забезпечити ретельний нагляд за пацієнтами із захворюваннями серця, факторами ризику розвитку серцевої недостатності або нирковою недостатністю в анамнезі. Пацієнтів із симптомами серцевої або ниркової недостатності слід обстежувати і лікувати.

У пацієнтів з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) при інфільтрації ГЕС-клітин в міокард у прихованій формі на початку терапії іматинібом були зафіксовані поодинокі випадки кардіогенного шоку/дисфункції лівого шлуночка, пов'язані з дегрануляцією

ГЕС-клітин. Цей стан, як повідомляється, є оборотним при призначенні системних стероїдів, вжитті заходів підтримки кровообігу і тимчасовій відміні іматинібу. Зареєстровані кардіологічні небажані явища під час терапії іматинібом є нечастими, до початку лікування в популяції ГЕС/ХЕЛ слід ретельно оцінити співвідношення користі/ризиків від такої терапії.

Мієлодиспластичні/мієлопроліферуючі захворювання з генними перебудовами PDGFR і системний мастоцитоз можуть асоціюватися з високим рівнем еозинофілів. Тому до призначення іматинібу необхідна консультація кардіолога, проведення ехокардіографії і визначення сироваткового тропоніну у пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ і у пацієнтів з МДС/МПЗ або СМ, які асоціюються з високим рівнем еозинофілів. При будь-яких підозрілих симптомах при ініціюванні терапії іматинібом слід враховувати можливість нагляду у кардіолога та профілактичного застосування системних стероїдів (1-2 мг/кг) протягом одного-двох тижнів.

Шлунково-кишкові кровотечі

У процесі дослідження пацієнтів із неоперабельним і/або метастатичним ГІСП повідомлялось про виникнення крововиливів як у шлунково-кишковому тракті, так і всередину пухлини. На підставі наявних даних не було виявлено факторів (таких як, наприклад, розмір і локалізація пухлини, порушення коагуляції), які б збільшували ризик виникнення кровотечі будь-якого типу у пацієнтів з ГІСП. Оскільки збільшення ступеня васкуляризації і підвищення схильності до кровотеч є елементами процесу виникнення і клінічного перебігу ГІСП, слід застосовувати стандартні методи і процедури для моніторингу і терапії кровотеч у всіх пацієнтів.

Додатково були повідомлення про судинні ектазії антрального відділу шлунка як рідку причину шлунково-кишкових кровотеч під час постмаркетингового спостереження у пацієнтів з ХМЛ, ГЛЛ та іншими захворюваннями. У разі потреби можна розглянути питання про припинення застосування іматинібу.

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Через можливе виникнення СЛП перед введенням іматинібу рекомендується корекція клінічно значимого зневоднення і лікування з приводу високого рівня сечової кислоти.

Реактивація гепатиту В

Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, відбувалася після того, як ці пацієнти отримували інгібітори BCR-ABL-тирокінази.

У деяких випадках це спричиняло гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що вимагало трансплантації печінки або призводило до летальних наслідків. Перед початком лікування пацієнтів необхідно обстежити на наявність HBV-інфекції.

Перед початком лікування пацієнтів із позитивною серологічною реакцією на гепатит В (включаючи пацієнтів із хворобою в активній фазі) та пацієнтів, у яких визначена наявність HBV-інфекції, слід направити на консультацію до інфекціоністів та гепатологів, які мають досвід лікування гепатиту В. Носіїв вірусу гепатиту В, які потребують лікування іматинібом, слід ретельно перевіряти на ознаки активної інфекції гепатиту В під час лікування та протягом

декількох місяців після закінчення терапії.

Фототоксичність

Необхідно уникати або мінімізувати вплив прямих сонячних променів через ризик фототоксичності, пов'язаної з прийомом іматинібу. Пацієнтів слід навчити користуватися захисним одягом та використовувати сонцезахисний крем із високим коефіцієнтом сонячного захисту (SPF).

Тромботична мікроангіопатія

Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL (ITK) були пов'язані з тромботичною мікроангіопатією (ТМА), включаючи окремі звіти про випадки на Неопакс (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта, який отримує Неопакс, трапляються лабораторні або клінічні результати, пов'язані з ТМА, лікування слід припинити, а ретельну оцінку ТМА, включаючи активність ADAMTS13 та визначення антитіл ADAMTS13, слід завершити. Якщо анти-АДАМТС13-антитіло підвищено в поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, лікування препаратом Неопакс не слід продовжувати.

Лабораторні дослідження

Під час терапії іматинібом слід регулярно проводити загальний аналіз крові. Терапія іматинібом хворих на ХМЛ пов'язана з розвитком нейтропенії або тромбоцитопенії. Проте поява цих цитопеній, ймовірно, пов'язана зі стадією захворювання, на якій відбувається лікування, і вони були більш частими у пацієнтів із гострою фазою ХМЛ або бластною кризою порівняно із пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. Лікування іматинібом можна припинити або дозу можна зменшити.

У пацієнтів, які отримують іматиніб, слід регулярно контролювати функцію печінки (рівні трансаміназ, білірубіну, лужної фосфатази).

У пацієнтів із порушеннями функції нирок вміст іматинібу в плазмі крові переважно є вищим, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок. Це, ймовірно, пов'язано з підвищеним рівнем у плазмі крові цих хворих альфа-1-кислого глікопротеїну (АГП), білка, який зв'язується з іматинібом. Лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок слід розпочинати з мінімальної початкової дози. Хворі з тяжкою нирковою недостатністю вимагають обережного лікування. При непереносимості препарату дозу можна знизити.

Тривале застосування іматинібу може бути пов'язано з клінічно значущими погіршеннями функції нирок. Функцію нирок слід перевірити до початку терапії іматинібом і контролювати під час терапії, звертаючи особливу увагу на тих пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку ниркової дисфункції. Якщо спостерігається порушення функції нирок, слід призначати лікування відповідно до стандартних інструкцій.

Педіатрична популяція

Були повідомлення про випадки затримки росту у дітей, які отримували іматиніб. У

спостережному дослідженні серед педіатричної популяції ХМЛ було виявлено статистично значуще зниження (але невизначеної клінічної значимості) середніх показників стандартного відхилення висоти після 12 та 24 місяців лікування у двох невеликих підгрупах незалежно від статусу пубертату та статі. Подібні результати спостерігалися у спостережному дослідженні в усіх педіатричних групах.

Рекомендується ретельний контроль за зростанням дітей, які перебувають на лікуванні іматинібом (див. розділ «Побічні реакції»).

Неопакс® у своєму складі містить лактозу. Пацієнти з рідкісними спадковими станами непереносимості галактози, дефіциту лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні приймати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки дітородного віку

Жінкам дітородного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування та принаймні протягом 15 днів після припинення лікування препаратом Неопакс®.

Вагітність

Дані про застосування іматинібу вагітним жінкам обмежені. Були повідомлення у постмаркетинговий період про спонтанні аборти та вроджені аномалії немовлят у жінок, які приймали іматиніб. Однак дослідження на тваринах показали, що репродуктивна токсичність і потенційний ризик для плода невідомі. Іматиніб не слід застосовувати під час вагітності без нагальної потреби. Якщо препарат застосовують під час вагітності, пацієнтці слід повідомити про потенційний ризик для плода.

Грудне вигодовування

Інформація про концентрацію іматинібу в грудному молоці обмежена. Дослідження, проведені за участю двох жінок, які годували груддю, показали, що іматиніб і його активний метаболіт можуть потрапляти у грудне молоко. Співвідношення рівнів у грудному молоці і в плазмі крові, що вивчалось у однієї пацієнтки, становило 0,5 для іматинібу і 0,9 для метаболіту, що дає змогу припустити наявність значної кількості метаболіту в грудному молоці. З урахуванням поєднання концентрацій іматинібу і метаболіту і максимального щоденного споживання молока грудними дітьми, загальний очікуваний вплив був низьким (~10 % терапевтичної дози). Однак через невідомі наслідки впливу малих доз іматинібу на немовлят жінки, які приймають іматиніб та/або протягом принаймні 15 днів після припинення лікування препаратом Неопакс®, не повинні годувати груддю.

Фертильність

У доклінічних дослідженнях не відмічалось впливу на фертильність самців та самок щурів, хоча спостерігався вплив на репродуктивні параметри. Дослідження пацієнтів, які отримували іматиніб, та його вплив на фертильність та гаметогенез не проводились. Пацієнтам, занепокоєним їх фертильністю при лікуванні іматинібом, слід проконсультуватися зі своїм лікарем.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Пацієнтів слід попередити, що під час лікування іматинібом вони можуть відчувати небажані ефекти, такі як запаморочення, нечіткість зору або сонливість. Тому слід бути уважними при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід у лікуванні пацієнтів з гематологічними злоякісними пухлинами і злоякісними саркомами залежно від показань.

Для доз по 400 мг та вище (див. рекомендації щодо дозування нижче) доступні таблетки по 400 мг (неподільні).

Для доз, інших за 400 та 800 мг (див. рекомендації щодо дозування нижче), доступні таблетки по 100 мг, що діляться.

Призначену дозу слід приймати перорально під час їди з великою кількістю води для запобігання шлунково-кишковим розладам. Дози по 400 та 600 мг приймати 1 раз на добу, тоді як дозу 800 мг потрібно розділити на два прийоми на день по 400 мг, зранку та ввечері.

Для пацієнтів, які не здатні ковтати таблетки, вкриті плівковою оболонкою, ці таблетки можна розчинити у склянці води чи яблучного соку. Необхідну кількість таблеток розчинити у відповідному об'ємі напою (приблизно 50 мл для таблетки 100 мг та 200 мл для таблетки 400 мг). Суспензію потрібно прийняти одразу після повного розчинення таблетки (таблеток).

Дозування для дорослих пацієнтів при ХМЛ

Рекомендована доза Неопаксу® становить 400 мг/день для дорослих хворих на ХМЛ у хронічній фазі. Хронічна фаза ХМЛ визначається при наявності таких критеріїв: < 15 % бластів у крові та кістковому мозку, базофілів у периферичній крові < 20 %, тромбоцитів $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Для дорослих пацієнтів у фазі акселерації рекомендована доза Неопаксу® становить 600 мг на добу.

Фаза акселерації визначається наявністю будь-яких з таких бластів: бласти $\geq 15\%$, але $< 30\%$ в крові чи кістковому мозку, бласти та промієлоцити $\geq 30\%$ в крові чи кістковому мозку (за умови, що бластів $< 30\%$), базофіли у периферичній крові $\geq 20\%$, тромбоцити $100 \times 10^9/\text{л}$, які не пов'язані з терапією.

Рекомендована доза Неопаксу® при бластному кризі – 600 мг на добу. Бластний криз визначається при кількості бластів $\geq 30\%$ в крові чи кістковому мозку чи при екстрамедулярній хворобі, крім гепатоспленомегалії.

Тривалість лікування. Під час клінічних досліджень лікування Неопаксом® продовжувалось доти, доки спостерігались ознаки прогресування хвороби. Ефект при припиненні лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не був досліджений.

Питання про підвищення дози від 400 мг до 600 мг чи 800 мг для пацієнтів із хронічною фазою захворювання і від 600 мг до максимальної 800 мг (призначають по 400 мг 2 рази на добу) для пацієнтів у фазі акселерації або у фазі бластного кризу можна розглядати за відсутності виражених побічних реакцій і виражених нейтропенії і тромбоцитопенії, не пов'язаних з лейкемією, за таких обставин: прогресування захворювання (у будь-який період); відсутність досягнення задовільного ефекту з боку системи крові після як мінімум 3 місяців лікування; втрата попередньо досягнутої цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата попередньо досягнутої гематологічної чи цитогенетичної відповіді.

Пацієнти повинні підлягати пильному контролю після підвищення дози, оскільки частота виникнення побічних ефектів при підвищених дозах зростає.

Дозування при ХМЛ у дітей

При дозуванні для дітей або підлітків необхідно враховувати площу поверхні тіла (мг/м^2). Доза 340 мг/м^2 на добу рекомендована для дітей або підлітків з хронічною фазою ХМЛ та фазою акселерації (не перевищувати загальну дозу 800 мг). Прийом препарату можливий 1 раз на день або добову дозу можна розділити на два прийоми – зранку та ввечері. Рекомендовані дози наразі базуються на досвіді лікування невеликої кількості педіатричних пацієнтів. Досвід лікування дітей віком до 2 років відсутній.

Збільшення дози з 340 мг/м^2 до 570 мг/м^2 на добу (не перевищувати загальну дозу 800 мг) можливе для дітей або підлітків за відсутності виражених побічних дій та вираженої нейтропенії і тромбоцитопенії, окрім пов'язаних із лейкемією, за таких обставин: прогресування захворювання (у будь-який період); відсутність досягнення задовільного ефекту з боку системи крові після як мінімум 3 місяців лікування; втрата попередньо досягнутої цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата попередньо досягнутої гематологічної чи цитогенетичної відповіді.

Пацієнти повинні підлягати пильному контролю після підвищення дози, оскільки частота виникнення побічних ефектів при підвищених дозах зростає.

Дозування при Ph-позитивній (Ph) ГЛЛ у дорослих

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® для дорослих пацієнтів із Ph ГЛЛ становить 600 мг на добу.

Гематологи при лікуванні цієї хвороби повинні контролювати терапію на всіх етапах догляду.

З огляду на існуючі дані, іматиніб показав ефективність і безпеку при прийомі по 600 мг на добу в комбінації з хіміотерапією у фазі індукції, об'єднання та утримання фаз хіміотерапії для дорослих пацієнтів з уперше діагностованим Ph ГЛЛ. Тривалість терапії Неопаксом® може змінюватись відповідно до обраної програми лікування, але загалом довший прийом іматинібу показав кращі результати терапії.

Для дорослих пацієнтів із рецидивуючим чи резистентним Ph ГЛЛ дозування в кількості 600 мг на добу як монотерапія є безпечним, ефективним і може бути призначеним доти, доки спостерігаються ознаки прогресування захворювання.

Дозування при Ph-позитивній (Ph) ГЛЛ у дітей

Дозування для дітей повинно залежати від площі поверхні тіла (мг/м^2). Рекомендована добова доза для дітей із ГЛЛ з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph ГЛЛ)

становить 340 мг/м² (не перевищувати максимальну добову дозу 600 мг).

Дозування при МДС/МПХ

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® для дорослих пацієнтів із МДС/МПХ становить 400 мг на добу.

Під час єдиного на сьогодні клінічного дослідження лікування іматинібом продовжувалось доти, доки спостерігались ознаки прогресування захворювання. На момент аналізу середня тривалість лікування була 47 місяців (24 дні - 60 місяців).

Дозування при ГЕС та/або ХЕЛ

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® для пацієнтів із ГЕС/ХЕЛ становить 100 мг на добу.

Підвищення дози зі 100 мг на добу до 400 мг на добу можливе у разі відсутності побічних реакцій або недостатньої ефективності лікування.

Лікування повинно продовжуватись доти, доки спостерігається ефективність застосування препарату.

Дозування для пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними ГІСТ для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних ГІСТ після резекції

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® для пацієнтів із неоперабельними та/або метастатичними злоякісними ГІСП становить 400 мг на добу.

Існує обмежена кількість даних про підвищення дози з 400 мг на добу до 600 чи 800 мг на добу для пацієнтів із прогресуванням при менших дозах.

Під час клінічних випробувань за участю пацієнтів із ГІСП лікування іматинібом продовжувалось доти, доки спостерігалось прогресування захворювання. На час аналізу середня тривалість лікування складала 7 місяців (7 днів-13 місяців). Ефект від припинення лікування після досягнення відповіді не був досліджений.

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® при ад'ювантному лікуванні для дорослих пацієнтів з подальшою резекцією ГІСП становить 400 мг на добу. Оптимальна тривалість лікування дотепер не визначена. Тривалість лікування під час клінічного випробування за цими показаннями становила 36 місяців.

Дозування при неоперабельній випираючій дерматофібросаркомі (ВДФС)

Рекомендована доза лікарського засобу Неопакс® для пацієнтів із ВДФС становить 800 мг на добу.

Корекція дозування при побічних реакціях

Негематологічні побічні реакції

При виникненні тяжких негематологічних побічних реакцій при прийомі Неопаксу® лікування необхідно відкласти до покращення стану. Після цього лікування можна продовжити у міру

необхідності залежно від тяжкості попереднього стану.

Якщо виникає підвищення кількості білірубину більше ніж у 3 рази від встановленої верхньої межі норми (ULN) чи печінкових трансамітерів більше ніж у 5 разів від ULN, то лікування іматинібом слід відкласти, поки кількість білірубину не повернеться до кількості, меншої в 1,5 раза від ULN, та кількість печінкових трансамітерів до кількості, меншої в 2,5 раза від ULN. Лікування іматинібом можна продовжити далі за умови зменшення добової дози. Для дорослих дозу слід зменшити з 400 до 300 мг чи з 600 до 400 мг, чи з 800 до 600 мг на добу та для дітей або підлітків – із 340 до 260 мг/м² на добу.

Гематологічні побічні реакції

При розвитку вираженої нейтропенії або тромбоцитопенії рекомендується знизити дозу чи припинити лікування, як вказано в таблиці 8.

Таблиця 8

Коригування дози при нейтропенії і тромбоцитопенії

Показання до лікування	Показники формули крові	Заходи
ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг) і СМ, пов'язаний з еозинофілією	АЧН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або рівень тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л	1. Припинити введення іматинібу, доки не буде досягнуто АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і рівень тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити терапію іматинібом у попередній дозі (яка була до розвитку тяжкої небажаної реакції).
Хронічна фаза ХМЛ, СМ МДС/МПЗ і ГІСП (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (доза 400 г)	АЧН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або рівень тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л	1. Припинити введення іматинібу, доки не буде досягнуто АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і рівень тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити терапію іматинібом у попередній дозі (яка була до розвитку тяжкої небажаної реакції). 3. У разі рецидиву при АЧН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або рівні тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л повторити крок 1 і відновити терапію іматинібом у зниженій дозі 300 мг.
Хронічна фаза ХМЛ у дітей (доза 340 мг/м ²)	АЧН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або рівень тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л	1. Припинити введення іматинібу доки не буде досягнуто АЧН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і рівень тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Відновити терапію іматинібом у попередній дозі (яка була до розвитку тяжкої небажаної реакції). 3. У разі рецидиву при АЧН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або рівні тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л повторити крок 1 і відновити терапію іматинібом у зниженій дозі 260 мг/м ² .

Гостра фаза ХМЛ і бластна криза і Ph ГЛЛ (початкова доза 600 мг)	^a АЧН <0,5×10 ⁹ /л та/або рівень тромбоцитів <10×10 ⁹ /л	1. Перевірити, чи цитопенія дійсно пов'язана з лейкозом (аспірація кісткового мозку або біопсія). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, зменшити дозу іматинібу до 400 мг. 3. Якщо цитопенія триває протягом 2 тижнів, зменшити дозу далі до 300 мг. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і не пов'язана з лейкемією, припинити терапію іматинібом, доки не буде досягнуто АЧН ≥ 1×10⁹/л і рівень тромбоцитів ≥ 20×10⁹/л, а потім відновити терапію в дозі 300 мг.
Гостра фаза ХМЛ і бластна криза у дітей (початкова доза 340 мг/м ²)	^a АЧН <0,5×10 ⁹ /л та/або тромбоцити <10×10 ⁹ /л	1. Перевірити, чи цитопенія дійсно пов'язана з лейкозом (аспірація кісткового мозку або біопсія). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкозом, зменшити дозу іматинібу до 260 мг/м². 3. Якщо цитопенія триває протягом 2 тижнів, зменшити дозу далі до 200 мг/м². 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і не пов'язана з лейкемією, припинити терапію іматинібом, доки не буде досягнуто АЧН ≥ 1×10⁹/л і рівень тромбоцитів ≥ 20×10⁹/л, а потім відновити терапію в дозі 200 мг/м².
ВДФС (доза 800 мг)	АЧН <1,0×10 ⁹ /л та/або тромбоцити <50 x 10 ⁹ /л	1. Припинити введення іматинібу доки не буде досягнуто АЧН ≥1,5×10⁹/л і рівень тромбоцитів ≥75×10⁹/л. 2. Відновити терапію іматинібом в дозі 600 мг. 3. У разі рецидиву, коли АЧН <1,0×10⁹/л та/або рівень тромбоцитів <50×10⁹/л, повторити крок 1 і відновити терапію іматинібом у зниженій дозі 400 мг.

АЧН - абсолютне число нейтрофілів

^a спостерігається після не менше ніж 1 місяця лікування.

Особливі групи хворих

Застосування у педіатрії. Немає досвіду застосування препарату Неопакс® дітям з ХМЛ віком до 2 років, а також дітям з Ph ГЛЛ до 1 року.

Досвід застосування дітям із МДС/МПЗ, ВДФС, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ дуже обмежений.

Безпека та ефективність застосування іматинібу для дітей із МДС/МПЗ, DFSP, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ (віком до 18 років) не були перевірені в клінічних випробуваннях. Наявні

опубліковані дані, але розробити рекомендації щодо дозування немає можливості.

Печінкова недостатність. Іматиніб в основному метаболізується печінкою. Пацієнтам з легкою, середньою або тяжкою дисфункцією печінки слід приймати мінімальну рекомендовану дозу 400 мг на добу. При поганій переносимості дозу можна знизити.

Таблиця 9

Класифікація печінкової дисфункції

Дисфункція печінки	Функціональні проби печінки
Легка	Загальний білірубін: 1,5 ВМН; АСТ > ВМН (значення може бути нормальним або <ВМН, якщо загальний білірубін >ВМН)
Середня	Загальний білірубін >1,5-3,0 ВМН; АСТ - будь-які значення
Тяжка	Загальний білірубін > 3-10 ВМН; АСТ - будь-які значення

ВМН - верхня межа норми.

АСТ - аспартатамінотрансфераза.

Ниркова недостатність. Пацієнтам з нирковою дисфункцією або тим, що перебувають на діалізі, початкову дозу слід призначати на рівні мінімальної рекомендованої дози - 400 мг на день. Однак терапевтичні заходи у цих пацієнтів рекомендується проводити з обережністю. У разі непереносимості препарату дозу можна знизити. Якщо препарат переноситься добре, у разі недостатньої ефективності дозу можна збільшити.

Пацієнти літнього віку. Фармакокінетика іматинібу в літніх людей спеціально не вивчалась. Серед дорослих пацієнтів - учасників клінічних випробувань, які включали більше 20 % пацієнтів віком від 65 років, ніяких істотних вікових відмінностей у фармакокінетиці не спостерігалось. Для пацієнтів літнього віку спеціальні рекомендації відносно дозування відсутні.

Діти.

Немає досвіду застосування препарату Неопакс® дітям з ХМЛ віком до 2 років, а також дітям з Ph ГЛЛ до 1 року.

Досвід застосування дітям із МДС/МПЗ, ВДФС, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ дуже обмежений.

Безпека та ефективність застосування іматинібу для дітей із МДС/МПЗ, DFSP, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ (віком до 18 років) не були перевірені в клінічних випробуваннях. Наявні опубліковані дані, але розробити рекомендації щодо дозування немає можливості.

Передозування.

Досвід призначення вищих доз, ніж рекомендована терапевтична доза, є обмеженим. Поодинокі повідомлення про передозування іматинібу надходили спонтанно або були опубліковані. У разі передозування слід спостерігати за пацієнтом, а також проводити відповідне симптоматичне лікування. Загалом про наслідки подібних випадків було повідомлено як «покращення» або «одужання».

Дорослі

1200-1600 мг (тривалістю від 1 до 10 діб): нудота, блювання, діарея, висипання, еритема, набряк, припухлість, втома, м'язові спазми, тромбоцитопенія, панцитопенія, біль у животі, головний біль, зниження апетиту.

1800-3200 мг (3200 мг щоденно протягом 6 днів): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення рівня білірубіну, шлунково-кишковий біль.

6400 мг (одноразова доза): один випадок, коли пацієнт мав нудоту, блювання, біль у черевній порожнині, підвищення температури тіла, набряк обличчя, зниження кількості нейтрофілів, підвищення рівня трансаміназ.

Від 8 до 10 г (одноразова доза): зареєстровані блювання та біль по ходу шлунково-кишкового тракту.

Діти

У одного 3-річного хлопчика після одноразового прийому 400 мг спостерігалися блювання, діарея та анорексія, а у іншого 3-річного хлопчика після одноразового прийому 980 мг спостерігалися зниження кількості лейкоцитів та діарея.

У разі передозування слід спостерігати за пацієнтом, а також проводити відповідне підтримуюче лікування.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які повідомлялося частіше, ніж у поодиноких випадках, зазначені нижче за системно-органими класами і за частотою. Категорії частоти визначаються за такою шкалою: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$, $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

У кожній категорії за частотою побічні реакції представлені в порядку зменшення їх ступеня тяжкості.

Таблиця 10

Побічні реакції у клінічних дослідженнях

Частота	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	

Непоширені	Оперізувальний герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія ¹ , синусит, целюліт, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, інфекції сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис
Рідко поширені	Грибкові інфекції
Частота невідома	Реактивація гепатиту В*
Доброякісні, злоякісні та невизначені пухлини (включно з кістами та поліпами)	
Рідко поширені	Синдром лізису пухлини
Частота невідома	Крововилив у пухлину/некроз пухлини*
Імунологічні порушення	
Частота невідома	Анафілактичний шок*
З боку кровотворної та лімфатичної системи	
Дуже поширені	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія
Поширені	Панцитопенія, фебрильна нейтропенія
Непоширені	Тромбоцитемія, лімфопенія, пригнічення кісткового мозку, еозинофілія, збільшення лімфатичних вузлів
Рідко поширені	Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія
Порушення метаболізму та засвоєння поживних речовин	
Поширені	Анорексія
Непоширені	Гіпокаліємія, підвищення апетиту, гіпофосфатемія, зниження апетиту, зневоднення, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія
Рідко поширені	Гіперкаліємія, гіпомагніємія
З боку психіки	
Поширені	Безсоння
Непоширені	Депресія, зниження лібідо, неспокій
Рідко поширені	Стан сплутаної свідомості
З боку нервової системи	
Дуже поширені	Головний біль ²
Поширені	Запаморочення, парестезія, порушення смакових відчуттів, гіпестезія
Непоширені	Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у головний мозок
Рідко поширені	Підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва
Частота невідома	Набряк головного мозку*
З боку органів зору	
Поширені	Набряк повік, підвищена слюзотеча, кон'юнктивальні кровотечі, кон'юнктивіт, сухість очей, нечіткість зору
Непоширені	Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, кровотечі зі склери, крововиливи у сітківку, блефарит, набряк макули
Рідко поширені	Катаракта, глаукома, набряк диска зорового нерва
Частота невідома	Крововилив у склисте тіло*
З боку органів слуху та рівноваги	
Непоширені	Запаморочення, шум у вухах, втрата слуху
З боку серця	
Непоширені	Відчуття серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність ³ , набряк легенів
Рідко поширені	Аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардальний випіт
Частота невідома	Перикардит*, тампонада серця*

Судинні порушення ⁴	
Поширені	Еритема, кровотечі
Непоширені	Гіпертензія, гематома, субдуральна гематома, похолодіння кінцівок, гіпотензія, феномен Рейно
Частота невідома	Тромбоз/емболія*
З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	
Поширені	Задишка, носова кровотеча, кашель
Непоширені	Плевральний випіт ⁵ , біль в горлі та гортані, фарингіт
Рідко поширені	Плевритичний біль, фіброз легенів, легенева гіпертензія, легенева кровотеча
Частота невідома	Гостра дихальна недостатність ^{11*} , інтерстиційні захворювання легень*
З боку шлунково-кишкового тракту	
Дуже поширені	Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі ⁶
Поширені	Метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальний рефлюкс, запор, сухість у роті, гастрит
Непоширені	Стоматит, виразки в ротовій порожнині, шлунково-кишкові кровотечі ⁷ , відрижка, мелена, езофагіт, асцит, виразка шлунка, блювання кров'ю, хейліт, дисфагія, панкреатит
Рідко поширені	Коліт, непрохідність кишечника, запальні захворювання кишечника
Частота невідома	Тонко-/товстокишкова непрохідність*, перфорація шлунково-кишкового тракту*, дивертикуліт*, судинна ектазія антрального відділу шлунка*
З боку гепатобіліарної системи	
Поширені	Підвищення рівня печінкових ферментів
Непоширені	Гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця
Рідко поширені	Печінкова недостатність ⁸ , некроз печінки
Шкірні порушення та порушення підшкірної клітковини	
Дуже поширені	Періорбітальний набряк, дерматит/екзема/висипання
Поширені	Свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакції світлочутливості
Непоширені	Гнійничкові висипання, забій, підвищена пітливість, кропив'янка, екхімози, підвищена схильність до забоїв, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексfolіативний дерматит, оніхорексис, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозні висипання, панікуліт ¹²
Рідко поширені	Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), знебарвлення нігтів, набряк Квінке, везикулярні висипання, мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), пухирчатка*
Частота невідома	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, червоний плоский лишай*, токсичний епідермальний некроліз*, медикаментозний висип, що супроводжується еозинофілією та системними проявами*, псевдопорфірія*
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	
Дуже поширені	М'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, у тому числі міалгія, артралгія, кістковий біль ¹⁰
Поширені	Набряк суглобів
Непоширені	Скутість суглобів та м'язів, остеонекроз*
Рідко поширені	М'язова слабкість, артрит, рабдоміоліз/міопатія

Частота невідома	Затримка росту в дітей*
Ниркові порушення та розлади сечовидільної системи	
Непоширені	Біль у ділянці нирок, гематурія, гостра ниркова недостатність, збільшення частоти сечовипускання
Частота невідома	Хронічна ниркова недостатність
З боку репродуктивної системи та молочних залоз	
Непоширені	Гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, нерегулярні менструації, сексуальна дисфункція, біль у сосках, збільшення грудей, набряк мошонки
Рідко поширені	Жовте тіло з геморагічним вмістом/геморагічна кіста яєчника
Загальні розлади	
Дуже поширені	Затримка рідини і набряки, втома
Поширені	Слабкість, гіпертермія, анасарка, озноб, скутість
Непоширені	Біль у грудях, нездужання
Дослідження	
Дуже поширені	Збільшення маси тіла
Поширені	Зменшення маси тіла
Непоширені	Підвищення рівня креатиніну крові, підвищення рівня креатинфосфокінази крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази, підвищення рівня лужної фосфатази крові
Рідко поширені	Підвищення рівня амілази крові

* Дані типи реакцій були зафіксовані, головним чином, у постмаркетинговий період застосування іматинібу. Вони включають спонтанні повідомлення про випадки, а також серйозні небажані ефекти, які спостерігалися під час тривалих досліджень, програм із розширеним доступом, досліджень клінічної фармакології та іспитових досліджень застосування поза затвердженими показаннями. Оскільки дані реакції спостерігалися в популяціях невизначеної чисельності, не завжди можна достовірно визначити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням іматинібу.

¹ Про пневмонію повідомлялось найчастіше у пацієнтів із трансформованою ХМЛ та пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

² Про головний біль найчастіше повідомлялось у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

³ На основі розрахунку пацієнто-років порушення функції серця, в тому числі застійна серцева недостатність, частіше спостерігались у пацієнтів із трансформованою ХМЛ, ніж із хронічною ХМЛ.

⁴ Відчуття припливу крові найчастіше спостерігалось у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами, а кровотечі (гематоми, геморагії) – у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами та трансформованою ХМЛ (ХМЛ-АР та ХМЛ-ВС).

⁵ Про плевральний випіт частіше повідомлялося у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами та пацієнтів із трансформованою ХМЛ (ХМЛ-АР та ХМЛ-ВС), ніж у пацієнтів із хронічною ХМЛ.

^{6,7} Біль у животі та шлунково-кишкові кровотечі були найчастішими у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

⁸ Повідомлялося про деякі летальні випадки печінкової недостатності та некрозу печінки.

⁹ М'язово-скелетний біль під час лікування іматинібом або після припинення лікування спостерігали під час постмаркетингових досліджень.

¹⁰ М'язово-скелетний біль та подібні реакції частіше спостерігались у пацієнтів з ХМЛ, ніж у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

¹¹ Повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів з пізніми стадіями захворювання, тяжкими інфекціями, тяжкою нейтропенією та іншими серйозними супутніми розладами.

¹² Включаючи вузловату еритему.

Зміни в лабораторних показниках

Гематологія

При ХМЛ у всіх дослідженнях постійно відзначалися цитопенії, особливо нейтропенія і тромбоцитопенія, із припущенням, що більш висока частота спостерігається при високих дозах ≥ 750 мг (фаза I досліджень). Проте поява цитопенії також чітко залежить від стадії захворювання, частота 3 і 4 ступеня нейтропенії (абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) і тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$) приблизно в 4-6 разів вища у фазі бластної кризи та фазі акселерації (59-64 % і 44-63 % для нейтропенії і тромбоцитопенії відповідно) порівняно з пацієнтами із вперше діагностованою ХМЛ у хронічній фазі (16,7 % – нейтропенія і 8,9 % – тромбоцитопенія). При вперше діагностованій хронічній фазі ХМЛ нейтропенія 4 класу (абсолютна кількість нейтрофілів $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) і тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$) спостерігалися в 3,6 % і < 1 % пацієнтів відповідно. Середня тривалість епізодів нейтропенії і тромбоцитопенії зазвичай коливається від 2 до 3 тижнів і від 3 до 4 тижнів відповідно. Подібні реакції можна контролювати зазвичай шляхом зниження дози або тимчасового припинення лікування іматинібом, але лише у поодиноких випадках може виникнути необхідність постійного припинення лікування. У дітей, хворих на ХМЛ, найчастішими проявами токсичності була цитопенія 3 або 4 ступеня, включно з нейтропенією, тромбоцитопенією та анемією. Вони переважно спостерігаються протягом перших кількох місяців терапії.

У процесі дослідження у пацієнтів із неоперабельними і/або метастатичними ГІСП анемія 3 і 4 ступеня була зареєстрована в 5,4 % і 0,7 % пацієнтів відповідно, що може бути пов'язано зі шлунково-кишковими або власне пухлинними кровотечами, принаймні в деяких із цих пацієнтів. Нейтропенія 3 і 4 класу була зареєстрована у 7,5 % і 2,7 % пацієнтів відповідно, а тромбоцитопенія 3 ступеня – у 0,7 % хворих. У жодного пацієнта не зафіксовано тромбоцитопенії 4 класу. Зменшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів відбувалося переважно протягом перших шести тижнів терапії з відносно стабільними значеннями після цього.

Біохімія

Значне підвищення рівня трансаміназ (< 5 %) або білірубіну (< 1 %) відзначалося у хворих на ХМЛ і зазвичай піддавалося корекції шляхом зменшення дози або переривання терапії (середня тривалість таких епізодів становила приблизно тиждень). Лікування було остаточно припинено внаслідок порушення лабораторних печінкових показників менш ніж в 1 % хворих на ХМЛ. У пацієнтів з ГІСП (дослідження B2222) спостерігалось підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) 3 і 4 ступеня (6,8 %) і рівня АСТ (аспартатамінотрансферази) 3 і 4 ступеня (4,8 %). Підвищення рівня білірубіну спостерігалось менше ніж у 3 % випадків.

Зареєстровані випадки цитолітичного і холестатичного гепатиту, а також печінкової недостатності, інколи з летальним наслідком, у тому числі в одного пацієнта, який застосовував високі дози парацетамолу.

Опис окремих побічних реакцій

Реактивація гепатиту В

Зафіксовано реактивацію гепатиту В у пацієнтів після прийому інгібітора BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК). У деяких випадках це спричинило гостру печінкову недостатність або гепатит із фульмінантним перебігом, що вимагало трансплантації печінки або призводило до летального наслідку.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

У пацієнтів із пізніми стадіями злоякісних новоутворень можливі численні супутні патологічні стани, що ускладнює встановлення причинно-наслідкового зв'язку побічних реакцій через різноманітність симптомів, пов'язаних з основним захворюванням, його прогресуванням, а також паралельним призначенням численних лікарських засобів.

Під час клінічних досліджень ХМЛ припинення прийому лікарського засобу через пов'язані з ним побічні реакції спостерігалось у 2,4 % хворих із вперше встановленим діагнозом, у 4 % пацієнтів із пізньою хронічною фазою після неефективної терапії інтерфероном, у 4 % пацієнтів у фазі акселерації після неефективної терапії інтерфероном і 5 % пацієнтів в період бластної кризи після неефективної терапії інтерфероном. У разі ГІСП застосування досліджуваного препарату було припинено через небажані реакції, пов'язані з його прийомом, у 4 % пацієнтів.

Побічні реакції були подібними практично для всіх показань, за винятком двох. У хворих на ХМЛ спостерігалася більша частота міелосупресії порівняно з хворими на ГІСП, що, ймовірно, пов'язано з основним захворюванням. У дослідженні у пацієнтів із неоперабельними і/або метастатичними ГІСП 7 (5 %) пацієнтів мали шлунково-кишкові кровотечі 3/4 за шкалою критеріїв токсичності (3 хворих), внутрішньопухлинні кровотечі (3 хворих) або і те й інше (у 1 пацієнта). Шлунково-кишкові локалізації пухлин могли бути джерелом шлунково-кишкових кровотеч. Шлунково-кишкові та пухлинні кровотечі можуть бути небезпечними для життя, а іноді й мати летальний наслідок. Найпоширенішими (≥ 10 %) побічними реакціями, пов'язаними з прийомом лікарського засобу, в обох випадках були легка нудота, блювання, діарея, біль у животі, втома, міалгія, м'язові судороги й висипання. Поверхневі набряки часто відзначалися в усіх дослідженнях і були описані переважно як періорбітальний набряк або набряки нижніх кінцівок. Однак ці набряки рідко були тяжкими і коригувалися сечогінними засобами, іншими підтримуючими засобами або шляхом зменшення дози іматинібу.

При поєднанні іматинібу з високими дозами хіміотерапії у Ph ГЛЛ пацієнтів спостерігалася транзиторна печінкова токсичність у вигляді підвищення рівня трансаміназ та гіпербілірубінемії. Враховуючи обмежені дані з безпеки, побічні реакції у дітей, про які повідомлялося до цього часу, зіставні з профілем безпеки у дорослих пацієнтів з Ph ГЛЛ.

Профіль безпеки для дітей з Ph ГЛЛ є дуже обмеженим, однак нових питань щодо безпеки виявлено не було.

Різні побічні реакції, такі як плеврит, асцит, набряк легенів і швидке збільшення маси тіла з поверхневими набряками або без них, можуть бути загалом визначені як затримка рідини. Подібні реакції зазвичай можна контролювати за допомогою діуретиків і тимчасового припинення прийому імаїнібу та інших відповідних заходів підтримуючої терапії. Однак деякі з цих реакцій можуть бути серйозними чи небезпечними для життя, деякі з пацієнтів із бластною кризою та складним клінічним анамнезом плеврального випоту, застійної серцевої недостатності та ниркової недостатності померли. У педіатричних клінічних випробуваннях не зроблено окремих висновків щодо безпеки.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Цей лікарський засіб не вимагає спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування по 100 мг:

по 10 таблеток у блістері; по 1, 6 або 12 блістерів у картонній коробці.

Для дозування по 400 мг:

по 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Шмар'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія.

Виробник. КРКА-ФАРМА д.о.о., Хорватія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

В.Холєвца 20/Е, 10450 Ястребарско, Хорватія.