ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІМАТИНІБ ГРІНДЕКС
(IMATINIB GRINDEKS)

Склад:

діюча речовина: imatinib;

1 капсула тверда містить 100 мг іматинібу (у вигляді іматинібу мезилату);

допоміжні речовини: просолв (целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний), кросповідон, тальк, магнію стеарат;

капсула (корпус та кришечка): заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), титану діоксид (Е 171), желатин.

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: тверді желатинові капсули коричнево-оранжевого кольору. Вміст капсул – порошок від білого до світло-жовтого або коричнювато-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. Код АТХ L01EA01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який сильно пригнічує тирозинкіназу Bcr-Abl *in vitro*, на клітинному та *in vivo* рівнях. Ця сполука вибірково пригнічує проліферацію та стимулює апоптоз у Bcr-Abl-позитивних клітинних лініях, а також у щойно уражених лейкемічних клітинах у пацієнтів з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми при хронічному позитивному мієлолейкозі (Rh) та з гострою лімфобластною лейкемією.

In vivo сполука виявляє протипухлинну активність при монотерапії на моделі Bcr-Abl-позитивних пухлинних клітин у тварин. Крім того, іматиніб є сильним інгібітором рецептора тирозинкінази відносно тромбоцитарного фактора росту (ТФР) і фактора ембріональної клітини (ФЕК), c-Kit та пригнічує ТФР- та ФЕК-опосередковані зміни з боку клітин. *In vitro* іматиніб пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у клітинах шлунково-кишкової стромальної

пухлини (ГІСТ), що виражається в активації мутації *kit*.

Конститутивна активація рецептора ТФР або Bcr-Abl протеїнтирозинкінази є результатом інтеграції з різноманітними білками або стимуляції синтезу ТФР, що були залучені у патогенез МДС/МПЗ (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань), ГЕС/ХЕЛ (гіпереозинофільного синдрому/хронічної еозинофільної лейкемії) і DFSP (випинаючих дерматофібросарком). Іматиніб інгібує сигнал до проліферації клітин, що супроводжують дезактивований ТФР та діяльність Bcr-Abl тирозинкінази.

Ефективність препарату базується на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді на лікування та тривалості життя без прогресування хвороби при ХМЛ, на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді при Ph ГЛЛ, МДС/МПЗ (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях) та на об'єктивних відповідях при ГІСТ та DFSP (неоперабельній випинаючій дерматофібросаркомі).

Фармакокінетика.

Дію іматинібу вивчали при введенні в діапазоні доз від 25 до 1000 мг. Фармакокінетичні профілі аналізувалися у 1-й день, а також на 7-й день або на 28-й день, коли було досягнуто рівноважних концентрацій іматинібу у плазмі крові.

Всмоктування

Середня абсолютна біодоступність препарату становить 98 %.

Коефіцієнт варіації для AUC іматинібу у плазмі крові має різні рівні у пацієнтів при пероральному прийомі.

При призначенні препарату з їжею із високим вмістом жирів порівняно з прийомом натщесерце відзначається незначне зниження ступеня всмоктування (зменшення C_{max} іматинібу на 11 % та подовження t_{max} на 1,5 години з незначним зменшенням AUC на 7,4 %).

Вплив раніше перенесеного хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракті на всмоктування препарату не вивчали.

Розподіл

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

Метаболізм

Головним метаболітом іматинібу, який циркулює у кров'яному руслі, є N-деметильоване піперазинове похідне, що демонструє *in vitro* потужність, подібну до потужності початкової речовини. Плазмова AUC цього метаболіту становить тільки 16 % AUC для іматинібу. Зв'язування з білками плазми крові N-деметильованого метаболіту подібне до зв'язування початкової сполуки.

Іматиніб та N-деметильований метаболіт разом становлять близько 65 % циркулюючої радіоактивності (AUC ($_{0-48}$)). Решту циркулюючої радіоактивності утворюють чисельні другорядні метаболіти.

За даними досліджень *in vitro* встановлено, що CYP3A4 є основним ферментом P450 людини, який каталізує біотрансформацію іматинібу. Із групи потенційних препаратів для одночасного лікування (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, оксисечовина, норфлоксацин, 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 становило 27, 7,5 і 7,9 мкмоль/л відповідно. Максимальна концентрація іматинібу у плазмі крові пацієнтів становить 2-4 мкмоль/л, тому можливе гальмування CYP2D6 та/або CYP3A4/5-метаболізму одночасно введених лікарських засобів. Іматиніб не втручається у біотрансформацію 5-фторурацилу, але гальмує метаболізм паклітакселу в результаті конкурентного інгібування CYP2C8 (K_i = 34,7 мкм). Таке значення Кі є значно вищим, ніж очікувана плазмова концентрація іматинібу у пацієнтів, тому немає підстав очікувати взаємодії при одночасному введенні 5-фторурацилу або паклітакселу з іматинібом.

Виведення

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

Фармакокінетика у плазмі крові

Період напіввиведення $t_{1/2}$ іматинібу у здорових добровольців становить приблизно 18 годин, що підтверджує той факт, що призначення препарату 1 раз на добу є прийнятним. У діапазоні доз від 25 до 1000 мг спостерігається пряма лінійна залежність AUC від величини дози. При введенні повторних доз, призначених 1 раз на добу, фармакокінетика іматинібу не змінюється, кумуляція препарату при постійному прийомі дози 1 раз на добу становила від 1,5 до 2,5 раза більше від початкового значення.

Фармакокінетика у пацієнтів із гастроінтестинальними стромальними пухлинами

У пацієнтів з ГІСТ експозиція була у 1,5 раза вищою, ніж у пацієнтів з ХМЛ, при застосуванні тієї ж дози (400 мг). За попереднім аналізом фармакокінетики у пацієнтів з ГІСТ були встановлені три змінні (альбумін, лейкоцити і білірубін), що мали статистичне відношення до фармакокінетики іматинібу. Зниження рівня альбуміну спричиняло зменшення кліренсу (CL/F), а також більш високий рівень лейкоцитів, що призвело до скорочення CL/F. Однак ці показники не є достатньо значущими, щоб коригувати дози. У цій категорії пацієнтів наявність метастазів у печінці потенційно може призвести до печінкової недостатності та зниження метаболізму.

Фармакокінетика популяцій

За фармакокінетичними даними у пацієнтів із ХМЛ був встановлений невеликий вплив віку на об’єм розподілу (12 % збільшення у хворих віком більше 65 років). Цю зміну не можна вважати клінічно значущою. Був відзначений невеликий вплив маси тіла на величину кліренсу іматинібу; для пацієнтів з масою тіла 50 кг середній кліренс становить 8,5 л/год, а для пацієнтів

з масою тіла 100 кг середній кліренс зростатиме до 11,8 л/год. Ці зміни не є достатньою підставою для корекції дози, яку визначають відповідно до маси тіла. Фармакокінетика іматинібу не залежить також від статі.

Фармакокінетика у дітей

Як і у дорослих пацієнтів, іматиніб у дітей швидко всмоктувався після прийому внутрішньо в обох фазах досліджень. Застосування дітям у дозах 260 та 340 мг/м^2/добу досягає такого ж клінічного значення, як при дозах 400 мг та 600 мг у дорослих пацієнтів. Порівняння $AUC_{(0-24)}$ на 8-й день і у 1-й день на рівні дози 340 мг/м^2/добу виявлено 1,7-разове накопичення після повторного прийому 1 раз на добу.

На основі узагальненого фармакокінетичного аналізу популяцій дітей із гематологічними розладами (ХМЛ, Ph ГЛЛ або інші гематологічні розлади, які лікувалися іматинібом) було встановлено, що кліренс іматинібу підвищується зі збільшенням площі поверхні тіла. Після коригування впливу площі поверхні тіла інші демографічні фактори, такі як вік, маса тіла, індекс маси тіла, не мають клінічно важливого впливу на експозицію іматинібу. Аналіз підтверджує, що експозиція іматинібу у дітей, які приймали дозу 260 мг/м^2 один раз на добу (без перевищення дози 400 мг 1 раз на добу) або 340 мг/м^2 (без перевищення дози 600 мг 1 раз на добу), була подібна до такої у дорослих пацієнтів, які приймали іматиніб у дозі 400 мг або 600 мг 1 раз на добу.

Пацієнти з порушенням функції органів

Іматиніб та його метаболіти не виводяться нирками у значному обсязі. Пацієнти з легким та помірним порушенням функції нирок мають вищу плазмову експозицію, ніж пацієнти з нормальною функцією нирок. Зростання становить приблизно 1,5-2 рази, що відповідає підвищенню у 1,5 раза рівня альфа-глікопротеїну плазми, з яким значною мірою зв’язується іматиніб. Кліренс вільного препарату для іматинібу є, імовірно, близьким за значенням у пацієнтів з нирковою недостатністю та нормальною функцією нирок, оскільки ниркова екскреція є другорядним шляхом виведення іматинібу.

Хоча результати фармакокінетичного аналізу показали наявність значної міжособової варіабельності, середня експозиція іматинібу не була підвищеною у пацієнтів з різними ступенями порушення функції печінки порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною (Ph) (з наявністю у лейкоцитах філадельфійської хромосоми (bcr-abl)) хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія терапії;

- лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з (Ph ХМЛ) у хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном альфа або у фазі акселерації, або у фазі бластної кризи захворювання;

- у складі хіміотерапії дорослих пацієнтів з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ) з наявністю у лейкоцитах філадельфійської хромосоми;

- як монотерапія дорослих пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ) у стадії рецидиву або такою, що важко піддається лікуванню;

- лікування дорослих пацієнтів із мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (МДС/МПЗ), пов'язаними з перебудовою гена рецептора фактора росту тромбоцитів (ФРТ);

- лікування дорослих із гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) із перебудовою генів FIP1L1-PDGFRα;

- лікування дорослих пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними шлунково-кишковими стромальними пухлинами (ГІСТ);

- ад'ювантна терапія дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних шлунково-кишкових стромальних пухлин (ГІСТ) після резекції (пацієнти, у яких існує низький або мінімальний ризик, можуть не отримувати ад'ювантну терапію);

- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною випинаючою дерматофібросаркомою (DESP) та дорослих пацієнтів з рецидивуючою та/або метастатичною дерматофібросаркомою (DESP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом.

Вплив іматинібу на результат трансплантації кісткового мозку не з'ясований.

У дорослих і дітей ефективність іматинібу оцінюється на основі даних про частоту загальної гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживання без прогресування при ХМЛ, про частоту гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph ГЛЛ, МДС/МПЗ, про частоту гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ і частоту об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними ГІСТ і DFSP, а також виживання без прогресування при ад'ювантній терапії пацієнтів із ГІСТ. Досвід застосування іматинібу у пацієнтів із МДС/МПЗ, асоційованими з реаранжируванням гена PDGFR, дуже обмежений. За винятком вперше діагностованої ХМЛ у хронічній фазі контрольованих досліджень, які доводили б клінічну користь або збільшення виживання, при цих захворюваннях не проводилося.

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або допоміжних речовин, які входять до складу препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрацію іматинібу у плазмі крові

Речовини, що пригнічують активність ізоферменту CYP3A4 цитохрому P450 (наприклад індинавір, лопінавір/ритонавір, саквінавір, телапревір, нелфінавір, боцепревір; протигрибкові препарати, включаючи кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол; макроліди, такі як

еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин), можуть знижувати метаболізм і підвищувати концентрацію іматинібу у плазмі крові. Відзначалося значне підвищення концентрації іматинібу (середнє значення C_{max} і AUC підвищувалося на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців, коли препарат призначали сумісно з разовою дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід дотримуватися обережності при призначенні іматинібу одночасно з інгібіторами класу CYP3A4.

Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію іматинібу у плазмі крові

Речовини, які є індукторами активності CYP3A4 (наприклад дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон або *Hypericum perforatum*, відомий також як сусло Св. Джона), можуть значно знижувати концентрації іматинібу у плазмі крові, потенційно підвищуючи ризик неефективності лікування.

При попередньому призначенні багаторазових доз рифампіцину (по 600 мг) з подальшим разовим призначенням іматинібу у дозі 400 мг спостерігалося зниження максимальної концентрації (C_{max}) і площі під кривою «концентрація-час» від 0 до ∞ ($AUC_{0-\infty}$) на 54 % і 74 % відповідно порівняно з відповідними показниками при режимі без призначення рифампіцину. Подібні результати спостерігались у пацієнтів зі злоякісною пухлиною – гліомою, які приймали іматиніб під час застосування ферментіндукуючих протиепілептичних препаратів, таких як карбамазепін, окскабазепін та фенітоїн. AUC іматинібу у плазмі крові знижувалось на 73 % порівняно з таким у пацієнтів, які не приймали ферментіндукуючих протиепілептичних препаратів. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Лікарські засоби, концентрація яких може змінюватися під впливом іматинібу

Підвищує середнє значення C_{max} і AUC симвастатину (субстрат CYP3A4) у 2 та 3,5 раза відповідно, що вказує на пригнічення CYP3A4 іматинібом. Тому слід бути обережними, призначаючи іматиніб одночасно з субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним профілем (такими як циклоспорин або пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, диерготамін, фентаніл, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин), а пацієнтів необхідно попереджати про це, щоб запобігти або обмежити застосування лікарських засобів, які містять парацетамол. Іматиніб може підвищувати концентрацію у плазмі крові інших лікарських засобів, метаболізованих CYP3A4 (триазолбензодіазепінів, дигідропіридинів та інших блокаторів кальцієвих каналів, певних інгібіторів HMG-CoA, таких як статини тощо).

Через відомий підвищений ризик кровотечі у зв’язку із застосуванням іматинібу (таких як геморагія) пацієнти, які потребують застосування антикоагулянтів, повинні отримувати низькомолекулярний або стандартний гепарин, а не похідні кумарину, такі як варфарин.

In vitro іматиніб пригнічує активність ізоферменту CYP2D6 цитохрому P450 у концентраціях, подібних до концентрацій, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу проявляє інгібуючий вплив на CYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу з підвищенням C_{max} і AUC метопрололу приблизно на 23 % (90 % ДІ [1,16-1,30]). Корекція дози, очевидно, не потрібна при одночасному введенні іматинібу та субстратів CYP2D6, проте рекомендується обережність відносно субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним діапазоном, таких як метопролол. Для пацієнтів, які застосовують метопролол, слід розглянути питання щодо клінічного моніторингу.

In vitro іматиніб інгібує О-глюкуронізацію парацетамолу (K_i значення 58,5 мкмоль/л). Таке гальмування не спостерігалось *in vivo* після введення 400 мг іматинібу та 1000 мг

парацетамолу. Високі дози іматинібу та парацетамолу не вивчали.

Таким чином, при одночасному застосуванні високих доз іматинібу та парацетамолу необхідна обережність.

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які приймають левотироксин, плазмова експозиція левотироксину може знижуватись при одночасному введенні іматинібу. У таких випадках рекомендується дотримуватися обережності. Однак механізм виявленої взаємодії на даний час невідомий.

Існує клінічний досвід одночасного застосування іматинібу з хіміотерапією пацієнтам з Ph ГЛЛ, але характеристики взаємодії між лікарськими засобами для іматинібу та хіміотерапевтичних режимів недостатньо визначені. Можуть посилюватися побічні явища іматинібу, а саме – гепатотоксичність, мієлосупресія або інші; повідомляли також, що одночасний прийом L-аспарагінази може посилювати токсичний вплив на печінку. Таким чином, застосування іматинібу у складі комбінації вимагає запобіжних заходів.

Особливості застосування.

При призначенні іматинібу одночасно з іншими препаратами існує потенційний ризик взаємодії. Слід бути обережними при застосуванні іматинібу з інгібіторами протеази, азольними протигрибковими засобами, деякими макролідами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним діапазоном (таким як циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, диерготамін, фентаніл, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарином та іншими похідними кумарину.

При одночасному введенні іматинібу з лікарськими засобами, які індукують CYP3A4 (наприклад з дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіцином, фенобарбіталом або звіробоєм звичайним), експозиція іматинібу може значно зменшуватися, потенційно підвищуючи ризик неефективності терапії. Таким чином, слід уникати одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Гіпотиреоз

Клінічні випадки гіпотиреозу були зареєстровані у пацієнтів після тиреоїдектомії, які отримують замісну терапію левотироксином, під час лікування іматинібом. У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

Гепатотоксичність

Метаболізм іматинібу здійснюється в основному у печінці, і лише 13 % метаболізується нирками. У пацієнтів з печінковою дисфункцією (легкого, помірного або тяжкого ступеня) слід ретельно контролювати рівень показників периферичної крові та печінкових ферментів. Слід мати на увазі, що пацієнти з ГІСТ можуть мати метастази у печінку, що може призвести до печінкової недостатності.

Спостерігалося ушкодження печінки, включаючи печінкову недостатність та некроз печінки.

При комбінованій терапії іматинібу з високими дозами хіміотерапевтичних препаратів спостерігалися серйозні порушення функції печінки. Слід ретельно контролювати функцію печінки у зв'язку з тим, що іматиніб разом із хіміотерапією може спричинити її дисфункцію.

Затримка рідини

Про випадки вираженої затримки рідини (плевральний випіт, набряк, набряк легенів, асцит, поверхневі набряки) повідомляли приблизно у 2,5 % пацієнтів з уперше виявленою ХМЛ, які застосували іматиніб. Тому рекомендується регулярно перевіряти масу тіла пацієнтів. У разі раптового швидкого збільшення маси тіла слід провести ретельне обстеження пацієнта і при необхідності призначити відповідні підтримуючі та терапевтичні заходи. У ході клінічних досліджень спостерігалася підвищена частота таких випадків у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями в анамнезі. Тому рекомендується дотримуватися обережності при застосуванні іматинібу у пацієнтів з дисфункцією серця.

Пацієнти із захворюваннями серця

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з захворюваннями серця, факторами ризику серцевої недостатності або нирковою недостатністю в анамнезі. Пацієнтів з будь-якими ознаками та симптомами, що свідчать про серцеву або ниркову недостатність, слід ретельно обстежити та призначити відповідну терапію.

У пацієнів із гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) з прихованою інфільтрацією ГЕС-клітин у міокарді спостерігалися поодинокі випадки кардіогенного шоку/лівошлуночкової дисфункції, які були пов'язані з ГЕС-дегрануляцією клітин до початку терапії іматинібом. Ці явища були оборотними при застосуванні системних стероїдів, заходів для підтримки кровообігу та тимчасової відміни іматинібу. Побічні реакції з боку серця при застосуванні іматинібу спостерігалися нечасто. До початку терапії слід ретельно оцінити користь/ризик терапії іматинібом у популяції ГЕС/ХЕЛ. Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання з генним реаранжуванням РТФР, можливо, були пов'язані з високим рівнем еозинофілів. Пацієнтів із ГЕС/ХЕЛ та пацієнтів із МДС/МПЗ, що пов'язані з високим рівнем еозинофілів, до початку терапії іматинібом слід проконсультувати у кардіолога, провести їм ехокардіограму та визначити рівень тропоніну сироватки крові. Якщо спостерігаються патологічні реакції, рекомендується спостереження кардіолога та профілактичне застосування системних стероїдів (1-2 мг/кг) протягом 1-2 тижнів як супутня з іматинібом терапія на етапі початкової фази лікування.

Шлунково-кишкові кровотечі

У ході досліджень у пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними ГІСТ були зареєстровані шлунково-кишкові та інтратуморальні кровотечі. Виходячи з наявних даних, відсутні фактори схильності (наприклад, розмір пухлини та її локалізації, порушення згортання крові), які б збільшували ризик виникнення будь якого типу кровотечі у пацієнтів з ГІСТ. Оскільки збільшення кровопостачання і схильність до кровотечі є частиною клінічної картини та клінічного перебігу ГІСТ, слід застосовувати стандартну практику і процедури для моніторингу та ведення усіх пацієнтів із кровотечею.

Додатково були повідомлення про судинні ектазії антрального відділу шлунка, рідку причину шлунково-кишкової кровотечі 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

У зв’язку з можливим виникненням синдрому лізису пухлини рекомендується корекція клінічно вираженої дегідратації та високих рівнів сечової кислоти до початку терапії іматинібом.

Реактивація гепатиту В

У пацієнтів, які є носіями хронічними вірусу гепатиту В, спостерігалася реактивація даного вірусу після застосування Bcr-Abl інгібіторів тирозинкінази. У деяких випадках відзначено розвиток гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, коли необхідна трансплантація печінки, інакше настане летальний наслідок.

Перед початком терапії іматинібом пацієнтів слід обстежити на наявність HVB інфекції. Пацієнтам з позитивним результатом серологічного тестування гепатиту В (в т.ч. при активному інфекційному процесі) перед початком терапії і пацієнтам з позитивним тестом на інфекцію HVB під час лікування слід консультуватися у фахівців з лікування захворювань печінки та інфекційного гепатиту В. Стан пацієнта, що є носієм вірусу гепатиту В, при необхідності лікування іматинібом слід ретельно контролювати на предмет розвитку ознак і симптомів активного інфекційного процесу як під час терапії препаратом, так і протягом декількох місяців після її закінчення.

Фототоксичність

Слід зменшити або уникати впливу прямих сонячних променів через ризик фототоксичности, пов'язаного із застосуванням іматинібу. Пацієнта слід інформувати про такі запобіжні заходи як користування захисним одягом і нанесення сонцезахисного крему з високим сонцезахисним фактором (SPF).

Тромботична мікроангіопатія

Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL (ITK) були асоційовані з тромботичною мікроангіопатією (ТМА), включаючи звіти про окремі випадки застосування іматинібу. Якщо у пацієнта, який отримує іматиніб, з’являються лабораторні або клінічні показники, пов’язані з ТМА, лікування слід припинити, і повинна бути здійснена ретельна оцінка ТМА, включаючи активність ADAMTS13 і визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо анти-ADAMTS13-антитіла підвищені у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, лікування іматинібом продовжувати не слід.

Лабораторні тести

Під час терапії іматинібом необхідно регулярно проводити розгорнутий аналіз крові. Лікування іматинібом пацієнтів із хронічним мієлолейкозом пов’язане з розвитком нейтропенії або тромбоцитопенії. Однак виникнення цих видів цитопенії залежить від стадії захворювання, в якій проводиться лікування, і частіше виникає у пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації або фазі бластної кризи порівняно з пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. Лікування іматинібом у разі виникнення нейтропенії і тромбоцитопенії можна припинити або зменшити дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, які застосовують іматиніб, необхідно регулярно контролювати функцію печінки (трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза).

У пацієнтів з порушенням функції нирок експозиції іматинібу у плазмі вищі, ніж у людей з нормальною функцією нирок, можливо, внаслідок підвищеного рівня у плазмі альфа-кислого глікопротеїну, білка, що зв’язується з іматинібом. Пацієнтам з порушенням функції нирок слід застосовувати мінімальну початкову дозу. Слід з обережністю лікувати пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. При непереносимості дозу слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Довгострокове лікування іматинібом може бути пов'язано з клінічно значущим зниженням функцій нирок. З цієї причини перед лікуванням іматинібом слід оцінити функції нирок і ретельно контролювати під час терапії, приділяючи особливу увагу пацієнтам з ризиком порушення діяльності нирок. Якщо спостерігаються порушення діяльності нирок, слід призначити відповідний догляд і лікування відповідно до стандартних вказівок щодо лікування.

Діти

Повідомляли про випадки затримки розвитку у дітей і дітей препубертатного віку, які отримували іматиніб. Довгостроковий вплив тривалого лікування іматинібом на розвиток дітей невідомий. Таким чином, рекомендується проводити ретельний контроль за розвитком дітей, які отримують іматиніб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Даних щодо застосування препарату у період вагітності обмежені. У післяреєстраційному періоді були повідомлення про спонтанні аборти та вроджені дефекти новонароджених у жінок, які застосовували іматиніб. Проте дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, але потенційний ризик для плода невідомий. Препарат можна застосовувати у період вагітності, ящо це дійсно необхідно. У разі необхідності застосування у період вагітності пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати ефективні контрацептивні засоби на період лікування.

Годування груддю.

Є обмежена інформація про проникнення іматинібу у грудне молоко у жінок. У дослідженнях на двох жінках, які годують груддю, констатовано, що як іматиніб, так і його активний метаболіт, можуть проникати у материнське молоко. У дослідженні в однієї жінки встановлено, що відношення між концентраціями іматинібу і його метаболіта в материнському молоці і плазмі становить відповідно 0,5 і 0,9, що свідчить про те, що метаболіт більше проникає у материнське молоко. Беручи до уваги загальну концентрацію іматинібу і його метаболіту та максимальну кількість молока, отримане немовлям, очікувана загальна дія ліків буде низькою (~ 10 % від терапевтичної дози). Однак, оскільки вплив малих доз іматинібу на немовлят невідомий, жінкам, які приймають іматиніб, не можна годувати дитину груддю.

Фертильність.

У ході доклінічних досліджень фертильність самців і самок щурів не підвищувалася.

Дослідження з участю пацієнтів, які отримують іматиніб для вивчення впливу препарату на фертильність і гаметогенез, не проводились. Якщо для пацієнта є актуальним питання впливу іматинібу на фертильність, йому слід проконсультуватися з лікарем.

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

Пацієнти повинні знати про можливість розвитку таких побічних ефектів як запаморочення, нечіткість зору або сонливість при застосуванні іматинібу. Тому слід рекомендувати дотримуватись обережності при керуванні автотранспортом та роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування призначає лікар, який має досвід лікування пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями та злоякісними пухлинами.

Препарат застосовувати внутрішньо під час їжі, запиваючи великою кількістю води для мінімізації ризику шлунково-кишкових ускладнень. Препарат у дозах 400–600 мг застосовувати 1 раз на добу, тоді як препарат у добовій дозі 800 мг слід застосовувати по 400 мг 2 рази на добу, вранці і ввечері.

Для пацієнтів (у т. ч. дітей), які не можуть проковтнути капсулу, її вміст можна розчинити в 1 склянці води або яблучного соку. Оскільки є дані щодо репродуктивної токсичності препарату і потенційного ризику для фертильності людини, жінкам репродуктивного віку, які відкривають капсули, слід бути обережними для запобігання контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками. Після розкриття капсули руки необхідно негайно вимити.

Дози при ХМЛ для дорослих пацієнтів.

Рекомендована доза для пацієнтів із хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) у хронічній фазі становить 400 мг/добу, у фазі бластного кризу та фазі акселерації– 600 мг/добу.

Хронічна фаза ХМЛ диференціюється за такими критеріями: бластні форми < 15 % у крові та кістковому мозку, базофіли у периферичній крові < 20 %, тромбоцити > 100×10^9/л.

Фаза акселерації диференціюється за наявністю одного з таких показників: бластні форми ≥15 %, але <30 % у крові та кістковому мозку, бласти та промієлоцити ≥ 30 % у крові чи у кістковому мозку (дає <30 % бластів), базофіли у периферичній крові ≥ 20 %, тромбоцити $<100\times10^9$/л, що не пов’язано з лікуванням.

Фаза баластного кризу диференціюється за наявністю бластів ≥ 30 % у крові та кістковому мозку або наявністю некістковомозкових хвороб, за винятком гепатоспленомегалії.

Лікування повинно тривати до того часу, поки спостерігається клінічний ефект. Ефект від припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не вивчений.

Питання про підвищення дози від 400 мг до 600 мг для пацієнтів із хронічною фазою захворювання і від 600 мг до максимальної дози 800 мг (призначати по 400 мг двічі на добу) для пацієнтів із захворюванням у фазі акселерації або у фазі бластного кризу можна

розглянути за умови відсутності виражених побічних реакцій та виражених нейтропенії і тромбоцитопенії, що не пов'язані з основним захворюванням, і при таких станах: прогресування захворювання (на будь-якій стадії); відсутність достатньої гематологічної відповіді після 3 місяців лікування; втрата попередньо досягнутої гематологічної і/або цитогенетичної відповіді або відсутність цитогенетичної відповіді на лікування після 12 місяців терапії. Пацієнти підлягають пильному контролю після підвищення дози, оскільки підвищується частота виникнення побічних реакцій при підвищених дозах.

Дози при ХМЛ для дітей.

Дози для дітей визначати відповідно до площі поверхні тіла (мг/м^2). Для дітей із хронічною фазою ХМЛ та фазою акселерації відповідно рекомендована доза становить 340 мг/м^2 на добу (доза не має перевищувати 800 мг). Препарат можна призначати 1 раз на добу або добову дозу можна розподілити на 2 прийоми – зранку та ввечері. Рекомендована доза базується на дослідженнях, проведених на невеликій кількості педіатричних хворих. Немає досвіду застосування препарату дітям віком до 2 років.

При відсутності у дітей серйозних побічних реакцій і серйозних порушень, пов'язаних із лейкемією, нейтропенією або тромбоцитопенією, дозу поступово можна збільшувати з 340 мг/м^2 на добу до 570 мг/м^2 на добу (доза не має перевищувати 800 мг) у таких випадках: прогресування хвороби (на будь-якій стадії); відсутність достатньої гематологічної відповіді після 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді на лікування після 12 місяців терапії; втрата попередньо досягнутої гематологічної і/або цитогенетичної відповіді. Пацієнти підлягають пильному контролю після підвищення дози, оскільки підвищується частота виникнення побічних реакції при підвищених дозах.

Дози при (Ph ГЛЛ) для дорослих пацієнтів.

Рекомендована доза для пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ) становить 600 мг/добу. Пацієнти підлягають пильному контролю на будь-якій фазі хвороби.

Схема лікування: препарат ефективний та безпечний у дозі 600 мг/добу у комбінації з хіміотерапією у фазі індукції, консолідації, при підтримувальній хіміотерапії для дорослих пацієнтів із гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ). Тривалість лікування може змінюватися при застосуванні різних програм лікування, але триваліша експозиція мала більш виражений результат.

Дорослим пацієнтам з рецидивом захворювання або якщо Ph ГЛЛ важко піддається лікуванню, слід застосовувати препарат як монотерапію у дозі 600 мг/добу, що є безпечною та ефективною, та може тривати, поки є прогресування захворювання.

Дози при МДС/МПЗ.

Рекомендована доза для пацієнтів з МДС/МПЗ становить 400 мг на добу.

Тривалість лікування: на даний час завершене тільки одне клінічне дослідження; лікування іматинібом продовжується до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні – 60 місяців).

Дози при ГЕС та ХЕЛ.

Рекомендована доза для пацієнтів із ГЕС/ХЕЛ становить 100 мг/добу.

Збільшення дози від 100 мг до 400 мг може бути розглянуто для пацієнтів, у яких не спостерігається побічних реакцій, і якщо відповідь на лікування недостатньо ефективна.

Лікування може тривати, поки спостерігається покращання стану пацієнта.

Дози при злоякісних пухлинах строми органів травного тракту.

Рекомендована доза для пацієнтів з неоперабельними і/або метастатичними злоякісними пухлинами строми органів травного тракту становить 400 мг/добу.

Доцільність збільшення дози від 400 мг до 600 мг або 800 мг на добу може бути розглянута для пацієнтів, у яких не спостерігається побічних реакцій, і якщо відповідь на лікування недостатньо ефективна.

Тривалість лікування. Лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами строми органів травного тракту слід продовжувати, поки захворювання прогресує. Медіана тривалості лікування становить 7 місяців (від 7 днів до 13 місяців). Ефект припинення лікування після досягнення відповіді не вивчався. Рекомендована доза для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів при резекції ГІСТ становить 400 мг/добу. Оптимальну тривалість лікування не встановлено. Тривалість лікування в ході клінічних досліджень, що проводились з метою обґрунтування застосування препарату при цьому показанні, становила 36 місяців.

Дози при DFSP.

Рекомендована доза для пацієнтів із дерматофібросаркомами (DFSP) становить 800 мг/добу.

Корекція дози при появі побічних реакцій.

Негематологічні побічні реакції.

Якщо при терапії з'являються тяжкі негематологічні побічні реакції, лікування слід припинити до з'ясування причин виникнення реакцій. Лікування може бути поновлено після з'ясування та усунення причин, які спровокували виникнення побічних реакцій.

При рівні білірубіну, що більш ніж у 3 рази вищий за верхню межу норми, або підвищенні рівня печінкових трансаміназ більш ніж у 5 разів порівнянно з верхньою межею норми слід припинити терапію до зниження перевищення рівня білірубіну < 1,5 раза від верхньої межі норми та рівня трансаміназ до < 2,5 раза від верхньої межі норми, після чого лікування може бути продовжене до зниження добових доз. Для дорослих пацієнтів дозу необхідно зменшити від 400 мг до 300 мг або від 600 мг до 400 мг, або від 800 мг до 600 мг, у дітей– від 340 до 260 мг/м^2/на добу.

Гематологічні побічні реакції.

При розвитку вираженої нейтропенії та тромбоцитопенії рекомендовано зменшити дозу препарату або припинити лікування, як вказано в нижченаведеній таблиці 1.

Таблиця 1

ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг)	АНС < 1×10^9/л та/або тромбоцити < 50×10^9/л	1. Зупинити терапію до АНС ≥ $1,5\times10^9$/л та/або рівня тромбоцитів ≥75×10^9/л. 2. Продовжити терапію з таким же самим дозуванням, як і до виникнення реакції.

Хронічна фаза ХМЛ, МДС/МПЗ та ГІСТ (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (у дозі 400 мг)	АНС < 1×10^9/л та/або тромбоцити < 50×10^9/л	1. Зупинити терапію до АНС ≥ $1,5\times10^9$/л та/або рівня тромбоцитів ≥75×10^9/л. 2. Продовжити терапію з таким же самим дозуванням, як і до виникнення реакції. 3. У випадку рецидиву, коли АНС< 1×10^9/л та/або рівень тромбоцитів < 50×10^9/л, повторити крок 1 та продовжити терапію в дозі 300 мг.
Хронічна фаза ХМЛ у дітей (дози до 340 мг/м^2)	АНС < 1×10^9/л та/або тромбоцити < 50×10^9/л	1. Припинити терапію до АНС ≥ $1,5\times10^9$/л та/або рівня тромбоцитів ≥75×10^9/л. 2. Продовжити терапію з таким же самим дозуванням, як і до виникнення реакції. 3. У випадку рецидиву, коли АНС < 1×10^9/л та/або рівень тромбоцитів < 50×10^9/л, повторити крок 1 та продовжити терапію в дозі до 260 мг/м^2.
Фаза акселерації ХМЛ та бластного кризу, Ph ГЛЛ (початкова доза 600 мг)	[a]АНС < $0,5\times10^9$/л та/або тромбоцити< 10×10^9/л	1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (аспірація або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу до 400 мг. 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшити дозу до 300 мг. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів та все ще не пов'язана з лейкемією, слід припинити терапію до АНС ≥ 1×10^9/л та/або рівня тромбоцитів ≥ 20×10^9/л, потім продовжити лікування в дозі 300 мг.
Фаза акселерації ХМЛ та бластний криз у дітей (початкова доза 340 мг/м^2)	[a]АНС < $0,5\times10^9$/л та/або тромбоцити< 10×10^9/л	1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (аспірація або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу до 260 мг/м^2. 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшити дозу до 200 мг/м^2. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів та все ще не пов'язана з лейкемією, слід припинити терапію до АНС ≥ 1×10^9/л та/або рівня тромбоцитів ≥ 20×10^9/л, потім продовжити лікування в дозі 200 мг/м^2.
DFSP (доза 800 мг)	АНС < 1×10^9/л та/або тромбоцити< 50×10^9/л	1. Зупинити терапію до АНС ≥ $1,5\times10^9$/л та/або рівня тромбоцитів ≥75×10^9/л. 2. Продовжити терапію у дозі 600 мг. 3. У випадку рецидиву, коли АНС < 1×10^9/л та/або рівень тромбоцитів < 50×10^9/л, повторити крок 1 та продовжити терапію в дозі 400 мг.
АНС – абсолютне нейтрофільне число. [a]Результат після одного місяця лікування.		

Печінкова недостатність. Іматиніб метаболізується головним чином у печінці. Пацієнтам з легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки препарат слід призначати в мінімальній рекомендованій добовій дозі 400 мг. Якщо схема лікування допускає, дозу можна зменшити.

Класифікація печінкової недостатності (таблиця 2):

Таблиця 2

Печінкова недостатність	Печінкові функціональні тести
Легка	Загальний білірубін: 1,5 ВМН АСТ: > ВМН (може бути нормальною або < ВМН, якщо загальний білірубін > ВМН)
Помірна	Загальний білірубін: > 1,5–3 ВМН АСТ: деяка кількість
Тяжка	Загальний білірубін: > 3–10 ВМН АСТ: деяка кількість

ВМН – верхня межа норми.

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Ниркова недостатність.

Пацієнтам з порушенням функції нирок або тим, хто знаходиться на діалізі, препарат слід призначати у мінімальній рекомендованій початковій дозі 400 мг 1 раз на добу. Однак таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю. Дозу можна зменшити при непереносимості препарату або підвищити при недостатній ефективності.

Пацієнти літнього віку.

У пацієнтів літнього віку фармакокінетика не досліджувалася. У клінічних дослідженнях, які включали 20 % пацієнтів віком від 65 років, відмінностей у фармакокінетиці препарату, пов'язаних з віком, не спостерігалося. Тому спеціальні рекомендації щодо дозування препарату для пацієнтів літнього віку відсутні.

Діти.

Безпека і ефективність застосування іматинібу дітям не встановлені. На даний час існують лише обмежені дані, які є недостатніми, щоб рекомендувати застосування препарату дітям.

Немає досвіду застосування іматинібу дітям з ХМЛ віком до 2 років, а також дітям з Ph ГЛЛ до 1 року. Досвід лікування дітей з МДС/МПЗ, випинаючою дерматофібросаркомою, ГІСТ та ГЕС/ХЕЛ дуже обмежений.

Безпека та ефективність застосування іматинібу дітям (віком до 18 років) з МДС/МПЗ, DFSP, ГІСТ і ГЕС/ХЕЛ у ході клінічних досліджень встановлена не була. Наявні на даний час опубліковані дані не дають змоги надати рекомендації щодо дозування.

Передозування.

Дані щодо перевищення терапевтичних доз обмежені. У випадку передозування хворого потрібно обстежити та лікувати симптоматично.

Передозування у дорослих.

У пацієнтів, які отримали дозу від 1200 мг до 1600 мг (тривалість застосування коливалася від 1 до 10 днів), мали місце: нудота, блювання, діарея, висипання, еритема, набряк, припухлість, підвищена втомлюваність, м'язовий спазм, тромбоцитопенія, панцитопенія, біль у животі, головний біль, зниження апетиту.

У пацієнтів, які застосовували дозу від 1800 мг до 3200 мг (до 3200 мг кожен день протягом 6 днів): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення рівня білірубіну, шлунково-кишковий біль.

Повідомляли про один випадок застосування дози 6400 мг (одноразово), при цьому у пацієнта спостерігалася нудота, блювання, біль у животі, пірексія, набряк обличчя, зменшення кількості нейтрофілів, збільшення рівня трансаміназ.

У пацієнтів, які застосовували дозу від 8 г до 10 г (одноразово), спостерігалися блювання та шлунково-кишковий біль.

Передозування у дітей.

У хворого хлопчика 3 років, який прийняв дозу 400 мг, мали місце нудота, блювання, діарея та анорексія, у другого хлопчика 3 років, який прийняв дозу 980 мг, відзначалося зниження кількості лейкоцитів та діарея.

Побічні реакції.

Пацієнти з термінальною стадією злоякісного процесу можуть знаходитись у такому стані, при якому важко оцінити причинний зв'язок побічних ефектів через наявність великої кількості симптомів основного захворювання, його прогресування і одночасного призначення багатьох препаратів.

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ХМЛ відміна препарату, пов'язана з небажаними реакціями на лікарський засіб, спостерігалася у 2,4 % уперше діагностованих пацієнтів, у 4 % пацієнтів у пізній хронічній фазі після неефективної терапії інтерфероном, у 4 % пацієнтів у фазі акселерації після неефективної терапії інтерфероном і у 5 % пацієнтів з бластною кризою після неефективної терапії інтерфероном. У випадку ГІСТ досліджуваний препарат був відмінений через пов'язані з лікарським засобом побічні реакції у 4 % пацієнтів.

Небажані реакції були подібними при усіх показаннях, за винятком двох. У пацієнтів з ХМЛ спостерігалося більше випадків мієлосупресії, ніж у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами, імовірно, у зв'язку з основним захворюванням. У ході дослідження за участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними шлунково-кишковими стромальними пухлинами у 7 (5 %) пацієнтів розвинулася шлунково-кишкова кровотеча 3/4 ступеню згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС), внутрішньопухлинні крововиливи (3 пацієнти) або і те, і інше (1 пацієнт). Місце розміщення пухлини ШКТ може бути джерелом ШК-кровотеч. ШКТ та пухлинні кровотечі можуть бути серйозними і подеколи летальними. При обох захворюваннях найчастіше (≥ 10 %) повідомляли про такі пов'язані з досліджуваним препаратом небажані реакції як легка нудота, блювання, діарея, біль у животі, втомлюваність, м'язові спазми та висипання. Поверхневий набряк був частим під час усіх досліджень і описувався переважно як параорбітальний набряк або набряк нижніх кінцівок. Однак ці набряки рідко були тяжкими і могли лікуватися за допомогою діуретиків, інших підтримуючих заходів або зменшенням дози іматинібу.

При застосуванні іматинібу в комбінації з високими дозами хіміотерапії у пацієнтів з Ph ГЛЛ спостерігалися прояви токсичного впливу на печінку у вигляді підвищення рівня трансаміназ та гіпербілірубінемії. Враховуючи обмежені дані з безпеки, побічні реакції у дітей, про які повідомлялося раніше, зіставні з профілем безпеки у дорослих пацієнтів з Ph ГЛЛ. Профіль безпеки для дітей з Ph ГЛЛ є дуже обмеженим, однак нової інформації щодо безпеки виявлено не було.

Різноманітні небажані реакції, такі як плевральний випіт, асцит, набряк легень та швидке збільшення маси тіла з поверхневим набряком або без, можуть разом бути описані як затримка рідини. Ці реакції можна зазвичай лікувати шляхом тимчасового призупинення прийому іматинібу або за допомогою діуретиків та інших відповідних підтримуючих заходів. Однак деколи ці реакції можуть бути серйозними або небезпечними для життя, а деякі реакції, що розвинулися у пацієнтів із бластною кризою, мали летальні наслідки (в клінічному анамнезі пацієнта були плевральний випіт, застійна серцева недостатність та ниркова недостатність). У ході педіатричних клінічних досліджень не було особливих, пов'язаних з безпекою препарату випадків.

Побічні реакції, що виникали частіше, ніж поодинокі випадки, класифіковано за класами систем органів та частотою з використанням умовних позначень: дуже часто (≥ 1/10); часто

(≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10 000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000), невідомої частоти (неможливо встановити за наявними даними).

Небажані реакції та їх частота наведені у таблиці 3.

Таблиця 3

Інфекції та паразитарні захворювання	
Нечасто	Оперізувальний герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія[1], синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис
Рідко	Грибкова інфекція
Частота невідома	Реактивація гепатиту В*
Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (в тому числі кісти і поліпи)	
Рідко	Синдром лізису пухлини
Частота невідома	Крововилив у пухлину/некроз пухлини*
З боку імунної системи	
Частота невідома	Анафілактичний шок*
З боку функції крові та лімфатичної системи	
Дуже часто	Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія
Часто	Панцитопенія, фебрильна нейтропенія
Нечасто	Тромбоцитопенія, лімфопенія, пригнічення кісткового мозку, еозинофілія, лімфаденопатія
Рідко	Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія
З боку обміну речовин та харчування	
Часто	Анорексія
Нечасто	Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, знижений апетит, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія
Рідко	Гіперкаліємія, гіпомагніємія
З боку психіки	
Часто	Безсоння
Нечасто	Депресія, зниження лібідо, тривожність
Рідко	Сплутаність свідомості
З боку функції нервової системи	
Дуже часто	Головний біль[2]
Часто	Запаморочення, парестезія, порушення смакових відчуттів, гіпестезія
Нечасто	Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам’яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у мозок
Рідко	Підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва
Частота невідома	Набряк головного мозку*
З боку функції органів зору	
Часто	Набряк повік, підвищене сльозовиділення, крововилив у кон’юнктиву, кон’юнктивіт, сухість очей, затуманення зору
Нечасто	Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк
Рідко	Катаракта, глаукома, набряк диска зорового нерва
Частота невідома	Крововилив у скловидне тіло*
З боку функції органу слуху та рівноваги	
Нечасто	Вертиго, шум у вухах, втрата слуху
З боку функції серця	

Нечасто	Серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність[3], набряк легень
Рідко	Аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардіальний випіт
Частота невідома	Перикардит*, тампонада серця*
З боку функції судинної системи[4]	
Часто	Гіперемія, кровотеча
Нечасто	Артеріальна гіпертензія, гематома, субдуральна гематома, відчуття холоду в кінцівках, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно
Частота невідома	Тромбоз/емболія*
З боку функції органів дихання, грудної клітки та середостіння	
Часто	Задишка, носова кровотеча, кашель
Нечасто	Плевральний випіт[5], біль у глотці та гортані, фарингіт
Рідко	Плевральний біль, фіброз легень, легенева гіпертензія, легенева кровотеча
Частота невідома	Гостра дихальна недостатність[11]*, інтерстиціальна хвороба легень*
З боку функції шлунково-кишкового тракту	
Дуже часто	Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі[6]
Часто	Метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальний рефлюкс, закреп, сухість у роті, гастрит
Нечасто	Стоматит, утворення виразок у порожнині рота, шлунково-кишкова кровотеча[7], відрижка, мелена, езофагіт, асцит, виразка шлунка, блювання кров'ю, хейліт, дисфагія, панкреатит
Рідко	Коліт, кишкова непрохідність, запальне захворювання кишечнику
Частота невідома	Кишкова непрохідність/кишкова обструкція*, перфорація ШКТ*, дивертикуліт*, судинна ектазія антрального відділу шлунка*
З боку функції печінки та жовчовивідних шляхів	
Часто	Підвищення рівня печінкових ферментів
Нечасто	Гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця
Рідко	Печінкова недостатність[8], некроз печінки
З боку шкіри та підшкірної клітковини	
Дуже часто	Періорбітальний набряк, дерматит/екзема/висипання
Часто	Свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакція фоточутливості
Нечасто	Пустульозний висип, забій, посилена пітливість, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до утворення синців, гіпотрихоз, гіпопігментація шкіри, ексфоліативний дерматит, ламкість нігтів, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпігментація шкіри, бульозні висипання, панікуліт[12]
Рідко	Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), зміна забарвлення нігтів, ангіоневротичний набряк, везикулярні висипання, мультиформна еритема, лейкоцитокластний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзематозний пустульоз, тяжкі шкірні реакції та шкірні висипи
Частота невідома	Синдром пальмарно-плантарної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, червоний плескатий лишай*, токсичний епідермальний некроліз*; медикаментозний висип, що супроводжується еозинофілією та системними проявами*; псевдопорфірія*
З боку функції опорно-рухового апарату та сполучної тканини	
Дуже часто	М'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, у тому числі міалгія[9], артралгія, біль у кістках[10]
Часто	Набряк суглобів
Нечасто	Скутість у суглобах та м'язах

Рідко	М’язова слабкість, артрит, рабдоміоліз/міопатія
Частота невідома	Асептичний некроз/некроз головки стегна, затримка росту у дітей*
З боку функції нирок та сечовивідних шляхів	
Нечасто	Нирковий біль, гематурія, гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання
Частота невідома	Хронічна ниркова недостатність
З боку функції репродуктивної системи та молочних залоз	
Нечасто	Гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, нерегулярний менструальний цикл, статева дисфункція, біль у сосках, збільшення молочних залоз, набряк мошонки
Рідко	Геморагічна кіста жовтого тіла/геморагічна кіста яєчника
Загальні порушення та реакції у місці введення препарату	
Дуже часто	Затримка рідини та набряк, втомлюваність
Часто	Слабкість, підвищення температури тіла, анасарка, озноб, тремтіння
Нечасто	Біль у грудях, загальне нездужання
Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження	
Дуже часто	Збільшення маси тіла
Часто	Зменшення маси тіла
Нечасто	Підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень КФК крові, підвищений рівень лактатдегідрогенази у крові, підвищений рівень лужної фосфатази крові
Рідко	Підвищений рівень 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 випробувальних дослідженнях застосування поза затвердженими показаннями. Оскільки дані реакції спостерігалися у популяціях невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно визначити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв’язок із застосуванням іматинібу.

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

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

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

4 Відчуття припливу 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 повідомляли стосовно пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами та пацієнтів із трансформованою ХМЛ (ХМЛ-АР та ХМЛ-ВС), ніж щодо пацієнтів із хронічною ХМЛ.

[6] [7] Біль у животі та шлунково-кишкові кровотечі були частими у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

[8] Повідомляли про деякі летальні випадки печінкової недостатності та некрозу печінки.

[9] М’язово-скелетний біль під час лікування іматинібом або після відміни спостерігали у пост маркетинговий період.

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

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

[12] Включаючи вузловату еритему.

Гепатотоксичність

Гепатотоксичність, інколи з вираженою симптоматикою, спостерігалась у ході доклінічних та клінічних досліджень. Спостерігалося підвищення рівнів трансаміназ, рідко – збільшення рівня білірубіну. Симптоми з’являлися впродовж перших 2 місяців лікування, хоча у деяких випадках – на 6–12 місяці лікування, та зазвичай зникали через 1–4 тижні після припинення лікування.

Відхилення від норми у результатах лабораторного обстеження

Загальний аналіз крові

При ХМЛ цитопенія, зокрема нейтропенія та тромбоцитопенія, були постійними в усіх дослідженнях зі свідченням вищої частоти при застосуванні високих доз ≥ 750 мг (дослідження фази I). Однак слід зазначити, що поява нейтропенії також має чіткий взаємозв’язок зі стадією захворювання; частота нейтропенії 3 або 4 ступеня (АКН < 1,0 х 10^9/л) та тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів < 50 х 10^9/л) була у 4–6 разів вищою при бластній кризі та у фазі акселерації (59–64 % та 44–63 % для нейтропенії та тромбоцитопенії відповідно) порівняно з такими у пацієнтів із вперше діагностованою хронічною фазою ХМЛ (16,7 % нейтропенія та 8,9 % тромбоцитопенія). При вперше діагностованій хронічній фазі ХМЛ нейтропенія ступеня 4 (АКН < 0,5 х 10^9/л) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів < 10 х 10^9/л) спостерігались у 3,6 % та < 1 % пацієнтів відповідно. Медіана тривалості епізодів нейтропенії та тромбоцитопенії коливалась від 2 до 3 тижнів та від 3 до 4 тижнів відповідно. Ці явища зазвичай можна лікувати шляхом зменшення дози або перерви у прийомі іматинібу, але в рідкісних випадках вони призводять до остаточного припинення терапії. У педіатричних пацієнтів з ХМЛ найчастішим проявом токсичності є цитопенія 3 або 4 ступеня, в тому числі нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Ці явища в більшості випадків спостерігаються протягом декількох перших місяців терапії.

У ході дослідження за участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними шлунково-кишковими стромальними пухлинами анемія 3 або 4 ступеня виявлена у 5,4 % та 0,7 % пацієнтів відповідно і принаймні у деяких із цих пацієнтів могла бути пов’язана зі шлунково-кишковими або внутрішньопухлинними кровотечами.

Нейтропенія 3 та 4 ступеня спостерігалась у 7,5 % та 2,7 % пацієнтів відповідно, а тромбоцитопенія 3 ступеня – у 0,7 % пацієнтів. Ні в одного з пацієнтів не розвинулася тромбоцитопенія 4 ступеня. Зменшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів спостерігалося переважно протягом перших шести тижнів терапії; в подальшому показники залишались відносно стабільними.

Біохімічний аналіз крові

Виражене підвищення рівня трансаміназ (< 5 %) або білірубіну (< 1 %) спостерігалось у пацієнтів з ХМЛ і в більшості випадків лікувалося шляхом зменшення дози або перерви у терапії (медіана тривалості цих епізодів становила приблизно 1 тиждень). Лікування було остаточно припинене через відхилення від норми в лабораторних показниках печінкової функції менше ніж в 1 % пацієнтів з ХМЛ. У пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами спостерігалось у 6,8 % випадків підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) 3 або 4 ступеня та у 4,8 % випадків підвищення рівня АСТ (аспартатамінотрансферази) ступеня 3 або 4. Підвищення рівня білірубіну відзначалось менше ніж у 3 % пацієнтів.

Повідомляли про випадки цитолітичного та холестатичного гепатиту та печінкової недостатності; деякі з них мали летальний наслідок, у тому числі в одного пацієнта, який застосовував високі дози парацетамолу.

Опис окремих небажаних побічних дій

Реактивація гепатиту В

У зв’язку з Bcr-Abl ІТК повідомляли про реактивації гепатиту В. У деяких випадках відзначено розвиток гострої печінкової недостатності або фульмінантного гепатиту, що призводять до трансплантації печінки або летального результату.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25º С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 капсул у блістері; по 6 або 12 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АТ «Гріндекс».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вул. Крустпілс, 53, Рига, LV-1057, Латвія.

Тел. / факс: 371 67083205/ 371 67083505.

Ел. пошта: grindeks@grindeks.lv.