

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Іматиніб-Віста

(Imatinib-Vista)

Склад:

діюча речовина: imatinib;

1 капсула містить іматинібу мезилату 119,5 мг або 478 мг, що еквівалентно іматинібу 100 мг або 400 мг;

допоміжні речовини:

капсули 100 мг: целюлоза мікрокристалічна, коповідон, кросповідон, натрію стеарилфумарат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, кремнію діоксид колоїдний безводний;

капсула: титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), гіпромелоза; фарба для друку (шелак, пропіленгліколь, аміаку розчин концентрований, калію гідроксид, заліза оксид чорний (Е 172));

капсули 400 мг: целюлоза мікрокристалічна, коповідон, кросповідон, натрію стеарилфумарат, кремнію діоксид колоїдний гідрофобний, кремнію діоксид колоїдний безводний;

капсула: титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид чорний (Е 172), гіпромелоза; фарба для друку (шелак, пропіленгліколь, амонію гідроксид 28 %, заліза оксид чорний (Е 172)).

Лікарська форма. Капсули.

Основні фізико-хімічні властивості:

капсули 100 мг: тверді капсули світло-оранжевого кольору з маркуванням чорного кольору «100 mg» на тілі капсули; капсули містять порошок світло-жовтого кольору; капсули 400 мг: тверді капсули темно-оранжевого кольору з маркуванням чорного кольору «400 mg» на тілі капсули; капсули містять порошок світло-жовтого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. Іматиніб. АТХ L01 EA01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Іматиніб є низькомолекулярним інгібітором протеїн-тирозинкінази, що значно пригнічує активність тирозинкінази (ТК) Bcr-Abl, а також деякі рецепторні ТК: Kit рецептор фактора стовбурових клітин, закодований c-Kit протоонкогеном, рецептори домену дискоїдину (DDR1 та DDR2), рецептор колонієстимулювального фактора (CSF-1R) і рецептори тромбоцитарного фактора росту альфа і бета (РТФР-альфа і РТФР-бета). Іматиніб може також пригнічувати клітинні процеси, опосередковані активацією цих рецепторних кіназ. Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який сильно пригнічує тирозинкіназу Bcr-Abl *in vitro* на клітинному та *in vivo* рівнях. Ця сполука вибірково пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у позитивних Bcr-Abl клітинних лініях, а також у щойно уражених лейкомічних клітинах у пацієнтів з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми при хронічному позитивному мієлолейкозі (Rh) та з гострою лімфобластною лейкомією. *In vivo* сполука проявляє протипухлинну активність при монотерапії на моделі Bcr-Abl позитивних клітин пухлини у тварин. Крім того, іматиніб є сильним інгібітором рецептора тирозинкінази щодо тромбоцитарного фактора росту (ТФР) і фактора ембріональної клітини (ФЕК), c-Kit і пригнічує ТФР- та ФЕК-опосередковані зміни з боку клітин. *In vitro* іматиніб пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у клітинах шлунково-кишкової стромальної пухлини (GIST), що виражається в активації мутації kit.

Конститутивна активація рецептора ТФР або Bcr-Abl протеїнтирозинкінази є результатом інтеграції з різними білками або стимуляції синтезу ТФР, що були залучені у патогенез MDS/MPD (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворювань), ГЕС/ХЕЛ (гіпереозинофільного синдрому/хронічної еозинофільної лейкомії) і DFSP (випинаючих дерматофібросарком). Іматиніб пригнічує сигнал до проліферації клітин, що супроводжують дезактивованій тромбоцитотропний фактор росту та діяльність Bcr-Abl тирозинкінази.

Ефективність лікарського засобу Іматиніб-Віста 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, MDS/MPD (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях) та на об'єктивних відповідях при GIST та DFSP (неоперабельній випираючій дерматофібросаркомі, (dermatofibrosarcoma protuberans)).

Фармакокінетика.

Дія іматинібу була вивчена при введенні в діапазоні доз від 25 до 1000 мг. Фармакокінетичні профілі у плазмі крові аналізували в 1 день, а також на 7 або 28 день, коли було досягнуто рівноважні концентрації у плазмі крові.

Всмоктування

Середня абсолютна біодоступність іматинібу становить 98 %. Серед пацієнтів спостерігалась виражена варіабельність рівня AUC іматинібу у плазмі крові після перорального прийому лікарського засобу Іматиніб-Віста. Якщо лікарський засіб приймали разом із їжею з високим вмістом жиру, рівень всмоктування іматинібу мінімально зменшувався (зменшення на 11 % C_{max} та подовження t_{max} на 1,5 години) із незначним зменшенням AUC (7,4 %) порівняно зі станом при прийомі натще. Вплив раніше перенесеного хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракті на всмоктування лікарського засобу не вивчали.

Розподіл

За даними *in vitro*, при клінічно значущих концентраціях іматинібу його зв'язування з білками плазми крові становить 95 % (головним чином з альбуміном і кислим альфа-глікопротеїдом, незначною мірою з ліпопротеїном).

Метаболізм

Основним циркулюючим метаболітом у людини є N-деметильована похідна піперазину, що демонструє *in vitro* потужність, близьку до потужності початкової речовини. Плазмове AUC для цього метаболіту становить тільки 16 % AUC для іматинібу. Зв'язування з білками плазми крові N-деметильованого метаболіту є близьким до зв'язування початкової сполуки. Іматиніб та N-деметильований метаболіт разом складають приблизно 65 % циркулюючої радіоактивності ($AUC_{(0-48 \text{ год.})}$). Решту циркулюючої радіоактивності утворюють чисельні другорядні метаболіти. Результати *in vitro* показали, що CYP3A4 є основним людським ферментом P_{450} , який каталізує біотрансформацію іматинібу. На панелі потенційно взаємодіючих лікарських засобів (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, гідроксисечовина, норфлуксацин, пеніцилін V) показано, що тільки еритроміцин (IC_{50} 50 мкмоль) та флуконазол (IC_{50} 118 мкмоль) гальмують метаболізм іматинібу, що може мати клінічне значення.

Доведено, що *in vitro* іматиніб є конкурентним інгібітором маркерних субстратів для CYP2C9, CYP2D6 та CYP3A4/5. Значення K_i на людських печінкових мікросомах становило 27, 7,5 та 7,9 мкмоль/л відповідно. Максимальна плазмове концентрація іматинібу у пацієнтів становить 2-4 мкмоль/л, тому можливе гальмування метаболізму одночасно введених лікарських засобів, що метаболізуються з участю CYP2D6 та/або CYP3A4/5. Лікарський засіб Іматиніб-Віста не перешкоджає біотрансформації 5-фторурацилу, але інгібує метаболізм паклітакселу в результаті конкурентного гальмування CYP2C8 ($K_i = 34,7$ мкмоль). Таке значення K_i є значно вищим, ніж очікувана плазмове концентрація іматинібу у пацієнтів, тому немає підстав очікувати взаємодії при одночасному введенні 5-фторурацилу або паклітакселу з іматинібом.

Виведення

Після перорального застосування міченого радіоактивним ізотопом ^{14}C іматинібу приблизно 81 % дози виводиться протягом 7 днів з калом (68 % дози) та сечею (13 % дози). У незміненому вигляді виводиться приблизно 25 % дози (20 % з калом та 5 % із сечею). Решта лікарського засобу виводиться у вигляді метаболітів. *Плазмове фармакокінетика*

Після перорального введення здоровим добровольцям період напіввиведення ($t_{1/2}$) становив приблизно 18 годин, що свідчить на користь прийому лікарського засобу один раз на добу. Зростання середнього значення AUC при збільшенні дози мало лінійний і дозопропорційний характер у діапазоні від 25 мг до 1000 мг іматинібу після прийому внутрішньо. Змін у кінетиці іматинібу після повторного введення не спостерігалось, а накопичення було у 1,5-2,5 раза більшим у стані рівноваги при введенні лікарського засобу один раз на добу.

Фармакокінетика у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами У пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами експозиція була у 1,5 раза вищою, ніж у хворих на ХМЛ при застосуванні тієї ж самої дози (400 мг на добу). На підставі попереднього аналізу фармакокінетики для пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами було встановлено три змінних (альбумін, лейкоцити та білірубін), що мали статистично значущий взаємозв'язок з фармакокінетикою іматинібу. Зниження рівня альбуміну призводило до зменшення кліренсу (CL/f), а також до більш високого рівня лейкоцитів, що, зі свого боку,

призвело до зменшення CL/f. Однак ці показники не є достатньо значущі, щоб коригувати дози. У цієї категорії пацієнтів наявність метастазів у печінці потенційно може призвести до печінкової недостатності і зниження метаболізму.

Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних щодо пацієнтів із ХМЛ показали незначний вплив віку на об'єм розподілу (збільшення на 12 % у пацієнтів віком > 65 років). Ця зміна не вважається клінічно значущою. Було відзначено вплив маси тіла на величину кліренсу іматинібу: наприклад, у пацієнта з масою тіла 50 кг середній кліренс за підрахунками становитиме 8,5 л/год, тоді як для пацієнта з масою тіла 100 кг кліренс підвищиться до 11,8 л/год. Ці зміни не є достатньою підставою для корекції дози, що базується на масі тіла пацієнта. Фармакокінетика іматинібу не залежить також від статі.

Фармакокінетика у дітей

Як і у дорослих пацієнтів, іматиніб у дітей швидко всмоктується після прийому внутрішньо у дослідженнях I та II фази. Застосування дітям 260 мг/м² на добу і 340 мг/м² на добу має таке ж клінічне значення, як дози 400 мг і 600 мг для дорослих пацієнтів. Порівняння AUC₍₀₋₂₄₎ на 8-й і 1-й день застосування 340 мг/м² на добу виявило кумуляцію в 1,7 раза після повторного застосування.

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 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/м² один раз на добу (без перевищення дози 400 мг один раз на добу) або 340 мг/м² (без перевищення дози 600 мг один раз на добу), була подібна до такої у дорослих пацієнтів, які приймали іматиніб у дозі 400 мг або 600 мг один раз на добу.

Порушення функції органів

Іматиніб та його метаболіти незначною мірою виводяться нирками. Пацієнти з легкими та помірними порушеннями 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 іматинібу є, ймовірно, близьким за значенням у пацієнтів із нирковою недостатністю та нормальною функцією нирок, оскільки ниркова екскреція є другорядним шляхом виведення іматинібу.

Хоча результати фармакокінетичних аналізів 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.

Лікування:

- дорослих та дітей з уперше діагностованою позитивною (Ph) (з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми (bcr-abl)) хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія терапії;
- 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 та дітей з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ) з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми;
- як монотерапія дорослих пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (Ph ГЛЛ) у стадії рецидиву або яка важко піддається лікуванню;
- дорослих пацієнтів із мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (MDS/MPD), пов'язаними з перебудовою гена рецептора тромбоцитарного фактора росту (ТФР);
- дорослих із гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перебудовою генів FIP1L1-PDGFR α .

Ефект від застосування іматинібу при трансплантації кісткового мозку недостатньо вивчений.

Показаний також для:

- лікування дорослих пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСТ);
- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних 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 (dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)) та дорослих пацієнтів із рецидивуючою та/або метастатичною дерматофібросаркомою (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що можуть підвищувати концентрацію іматинібу у плазмі крові
Діючі речовини, що інгібують активність ізоферментів CYP3A4 системи 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. Спостерігалось значне підвищення показників (середнє C_{max} і AUC іматинібу – на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців при призначенні іматинібу одночасно з разовою дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід з обережністю призначати Іматиніб-Віста одночасно з інгібіторами CYP3A4.

Лікарські засоби, що можуть знижувати концентрацію іматинібу у плазмі крові Діючі речовини, що є індукторами активності CYP3A4 (наприклад дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон або *Hypericum perforatum*, відомий також як сушло Св. Джона), можуть значно знижувати концентрацію іматинібу у плазмі крові, потенційно підвищуючи ризик неефективності лікування. При попередньому призначенні багаторазових доз рифампіцину (по 600 мг) з подальшим разовим призначенням лікарського засобу Іматиніб-Віста у дозі 400 мг спостерігалось 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-Віста під час застосування ензиміндукуючих протиепілептичних препаратів, таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. Показник AUC іматинібу у плазмі крові знижувався на 73 % порівняно з таким у пацієнтів, що не приймали ензиміндукуючих протиепілептичних препаратів. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

Лікарські засоби, концентрація яких у плазмі крові може змінюватися при застосуванні лікарського засобу Іматиніб-Віста

Іматиніб підвищує середнє значення C_{max} і AUC симвастатину (субстрат CYP3A4) у 2 і 3,5 рази відповідно, що вказує на інгібіцію CYP3A4 іматинібом. Тому слід з обережністю призначати лікарський засіб Іматиніб-Віста і субстрати CYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (наприклад, циклоспорин або пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дієрготамін, фентаніл, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин).

Лікарський засіб Іматиніб-Віста може підвищувати концентрацію у плазмі крові інших лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4 (таких як триазолобензодіазепіни, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, певні інгібітори HMG-CoA-редуктази, зокрема статини).

Через відомий підвищений ризик кровотечі у зв'язку із застосуванням іматинібу (геморагія) пацієнти, які потребують застосування антикоагулянтів, повинні отримувати низькомолекулярний або стандартний гепарин, а не похідні кумарину, такі як варфарин. *In vitro* Іматиніб-Віста інгібує активність ізоензиму CYP2D6 цитохрому P₄₅₀ при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу виявляє 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 щодо субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, таких як метопролол. Для пацієнтів, які застосовують метопролол, слід розглянути питання щодо клінічного моніторингу.

In vitro лікарський засіб Іматиніб-Віста інгібує О-глюкуронидацію парацетамолу (K_i 58,5 мкмоль/л). Таке гальмування не спостерігалось *in vivo* після введення 400 мг препарату

Іматиніб-Віста та 1000 мг парацетамолу. Застосування високих доз Іматиніб-Віста та парацетамолу не вивчали. Таким чином, при одночасному застосуванні високих доз лікарського засобу Іматиніб-Віста та парацетамолу необхідна обережність.

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які приймають левотироксин, плазмова експозиція левотироксину може знижуватися при одночасному введенні лікарського засобу Іматиніб-Віста. У таких випадках рекомендується обережність. Однак механізм виявленої взаємодії на даний час невідомий.

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

Особливості застосування.

При призначенні лікарського засобу Іматиніб-Віста одночасно з іншими лікарськими засобами існує потенційний ризик взаємодії. Слід бути обережними при застосуванні лікарського засобу Іматиніб-Віста з інгібіторами протеази, азольними противіральними засобами, 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, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарином та іншими похідними кумарину.

При одночасному введенні іматиніб з лікарськими засобами, що індукують CYP3A4 (наприклад, з дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіцином, фенобарбіталом або звіробоем звичайним), експозиція лікарського засобу Іматиніб-Віста може значно зменшуватися, потенційно підвищуючи ризик неефективності терапії. Таким чином, одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4 та іматиніб слід уникати.

Гіпотиреоз

Клінічні випадки гіпотиреозу були зареєстровані у пацієнтів після тиреоїдектомії, які отримують замісну терапію левотироксином, під час застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста. У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

Гепатотоксичність

Метаболізм лікарського засобу Іматиніб-Віста здійснюється в основному у печінці і лише 13 % метаболізується нирками. У пацієнтів із печінковою дисфункцією (легкого, помірного або важкого ступеня) слід ретельно перевіряти показники периферичної крові та печінкових ферментів. Слід мати на увазі, що пацієнти з ГІСТ можуть мати метастази у печінку, що може призвести до печінкової недостатності. Спостерігалось ушкодження печінки, включаючи печінкову недостатність та некроз печінки. При комбінованій терапії лікарським засобом Іматиніб-Віста з високими дозами хіміотерапевтичних препаратів спостерігалися серйозні порушення функції печінки. Слід ретельно контролювати функцію печінки у зв'язку з тим, що іматиніб разом з 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 процесі клінічних досліджень спостерігалася підвищена частота таких випадків у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із серцево-судинними хворобами в анамнезі. Тому рекомендується обережність щодо пацієнтів із дисфункцією серця. *Пацієнти з хворобами серця*

Слід ретельно спостерігати за пацієнтами з хворобами 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 пацієнтів 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. Пацієнтам із ГЕС/ХЕЛ та пацієнтам із MDS/MPD, що пов'язані з високим рівнем еозинофілів, до початку терапії іматинібом необхідна консультація кардіолога, проведення ехокардіограми та визначення рівня 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 процесі 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 локалізація, порушення згортання крові), які б збільшували ризик виникнення будь якого типу кровотечі у пацієнтів із 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 всіх хворих із кровотечею. Додатково були повідомлення про судинні ектазії астрального відділу шлунка як рідку причину шлунково-кишкових кровотеч під час постмаркетингового спостереження у пацієнтів із ХМЛ, ГЛЛ та іншими захворюваннями. У разі потреби можна розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста. *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 лікарським засобом Іматиніб-Віста.

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 з позитивною серологічною реакцією на гепатит В (включаючи пацієнтів з 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 лікарським засобом Іматиніб-Віста, 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 використовувати такі засоби як захисний одяг та сонцезахисний крем із високим коефіцієнтом сонячного захисту (SPF).

Тромботична мікроангіопатія

Застосування інгібіторів BCR-ABL-тирокінази асоціювалось із тромботичною мікроангіопатією (ТМА), включаючи окремі повідомлення, при прийомі іматинібу (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнтів, які приймають лікарський засіб Іматиніб-Віста, з'являються лабораторні або клінічні показники, пов'язані з ТМА, лікування слід припинити і здійснити ретельну оцінку ТМА, включаючи активність ADAMTS13 і визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо анти-ADAMTS13-антитіла підвищені у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, лікування Іматинібом-Віста продовжувати не слід.

Лабораторні тести

Під час терапії лікарським засобом Іматиніб-Віста необхідно регулярно робити розгорнутий аналіз крові. Лікування препаратом Іматиніб-Віста 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 із ХМЛ у фазі акселерації або фазі бластної кризи порівняно з пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. Лікування препаратом Іматиніб-Віста у разі виникнення нейтропенії і тромбоцитопенії можна припинити або зменшити дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У пацієнтів, які застосовують Іматиніб-Віста, необхідно регулярно перевіряти функцію печінки (трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза).

У пацієнтів з порушенням функції нирок експозиція іматинібу у плазмі крові вища, 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 хворих з тяжкою нирковою недостатністю. При непереносимості дозу слід зменшити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Тривале застосування іматинібу може бути пов'язано з клінічно значущим погіршенням 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.

Діти

Повідомляли про випадки затримки розвитку у дітей, у т. ч. препубертатного віку, які отримували іматиніб. На даний час є дані, що в обсерваційному дослідженні з участю дітей з ХМЛ спостерігалось статистично значуще зниження (але невизначеної клінічної значущості) середнього індексу стандартного відхилення росту через 12 та 24 місяці лікування у двох невеликих підгрупах незалежно від статевого дозрівання та статі пацієнта. Довгостроковий вплив тривалого лікування іматинібом на розвиток дітей невідомий. Таким чином, рекомендується проводити ретельний контроль за розвитком дітей, які отримують іматиніб.

У дорослих та дітей ефективність лікарського засобу Іматиніб-Віста оцінюється на основі даних щодо частоти загальної гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживаності без прогресування при ХМЛ, частоти гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph ГЛЛ, MDS/MPD, частоти гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ та частоти об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними злоякісними стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту та випинаючою дерматофібросаркомою, а також виживаності без прогресування при ад'ювантному лікуванні пацієнтів зі злоякісними стромальними шлунково-кишковими пухлинами. Досвід застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста пацієнтам із MDS/MPD, асоційованими з реаранжуванням гена PGGFR, дуже обмежений. За винятком вперше діагностованого ХМЛ у хронічній фазі, контрольованих досліджень, що доводили б клінічну користь або збільшення виживаності, при цих захворюваннях не проводили. *Важлива інформація про допоміжні речовини*

1 капсула по 100 або 400 мг лікарського засобу містить менше 1 ммоль натрію, тобто лікарський засіб Іматиніб-Віста практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Немає відповідних даних про застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста вагітним. У післяреєстраційний період повідомляли про спонтанні аборти та вроджені дефекти у новонароджених, матері яких застосовували іматиніб. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, а потенційний ризик для плода невідомий. Іматиніб-Віста не слід застосовувати у період вагітності, за винятком життєвих показань. Якщо Іматиніб-Віста призначено у період вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати щодо потенційного ризику для плода.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні протизаплідні засоби протягом періоду лікування та протягом принаймні 15 днів після припинення застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста.

Годування груддю. Інформація щодо екскреції іматинібу в грудне молоко обмежена. Дослідження з участю двох жінок, які годують груддю, виявили, що іматиніб та його активний метаболіт можуть проникати в грудне молоко. Відношення між концентрацією лікарського засобу у плазмі крові та грудному молоці, досліджене в однієї пацієнтки, дорівнювало 0,5 для іматинібу та 0,9 для метаболіту, що свідчить про більш виражений розподіл метаболіту у грудне молоко. Беручи до уваги об'єднану

концентрацію іматинібу та метаболіту і максимальне добове споживання грудного молока немовлям, загальна експозиція мала б бути низькою (приблизно 10 % терапевтичної дози). Однак оскільки вплив експозиції у низьких дозах іматинібу на немовля невідомий, жінки, які застосовують лікарський засіб Іматиніб-Віста, не повинні годувати груддю протягом періоду лікування та протягом принаймні 15 днів після припинення застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста.

Фертильність. У процесі доклінічних досліджень фертильність самців і самок тварин не порушувалася, хоча спостерігався вплив на репродуктивні параметри. Дослідження з участю пацієнтів, які отримують лікарський засіб Іматиніб-Віста для вивчення впливу лікарського засобу на фертильність і гаметогенез, не проводили. Якщо для пацієнта є актуальним питання впливу лікарського засобу Іматиніб-Віста на фертильність, то 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.

Терапію повинен проводити лікар, який має досвід лікування пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями крові і злоякісними саркомами залежно від нозології.

Для доз лікарського засобу 400 мг та вище (див. рекомендації щодо дозування нижче) застосовувати капсули по 400 мг.

Для доз лікарського засобу, крім 400 мг та 800 мг (див. рекомендації щодо дозування нижче), застосовувати капсули по 100 мг.

Призначені дози слід приймати перорально під час їди, запиваючи великою кількістю води, щоб звести до мінімуму ризик подразнення шлунково-кишкового тракту. Препарат у дозах 400 або 600 мг призначати один раз на добу, тоді як дозу 800 мг слід призначати по 400 мг 2 рази на добу, вранці і ввечері.

Для пацієнтів (у т. ч. дітей), які не можуть проковтнути капсулу, їх вміст можна розчинити у склянці негазованої води або яблучного соку. Суспензію слід випити одразу після її приготування. 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.

Дозування при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) у дорослих пацієнтів.

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для дорослих пацієнтів із ХМЛ у хронічній фазі становить 400 мг на добу. Хронічна фаза ХМЛ визначається, якщо задовольняються усі з таких критеріїв: кількість бластів <15 % у крові та кістковому мозку,

базофілів у периферичній крові $< 20 \%$, тромбоцитів $> 100 \times 10^9/\text{л}$. Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для дорослих пацієнтів у фазі акселерації становить 600 мг/добу. Фаза акселерації визначається за наявністю будь-якого з таких критеріїв: бластів $\geq 15 \%$, але $< 30 \%$ у крові або в кістковому мозку, бластів та пролімфоцитів $\geq 30 \%$ у крові або в кістковому мозку (за умови, що бластів $< 30 \%$), базофілів у периферичній крові $\geq 20 \%$, тромбоцитів $< 100 \times 10^9/\text{л}$ незалежно від лікування. Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для дорослих пацієнтів із бластним кризом становить 600 мг/добу. Бластний криз визначається, якщо кількість бластів $\geq 30 \%$ у крові або в кістковому мозку або за наявністю екстрамедулярних проявів захворювання, крім гепатоспленомегалії.

Тривалість лікування: під час досліджень лікування препаратом Іматиніб-Віста тривало до прогресування захворювання. Ефект припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не вивчали.

Питання щодо збільшення дози з 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів із хронічною фазою захворювання або з 600 мг до максимум 800 мг (що приймається по 400 мг двічі на добу) для пацієнтів із фазою акселерації або бластним кризом може розглядатися за умови відсутності тяжких побічних реакцій та тяжкої, не пов'язаної з лейкемією нейтропенії або тромбоцитопенії у таких ситуаціях: прогресування захворювання (у будь-який час); відсутність задовільної гематологічної відповіді після принаймні 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищеної частоти небажаних реакцій при застосуванні вищих доз.

Дозування при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) у дітей

Дозування для дітей залежить від площі поверхні тіла ($\text{мг}/\text{м}^2$). Для дітей із ХМЛ у хронічній та прогресуючій фазі рекомендована доза становить $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ на добу (не перевищуючи максимальну добову дозу 800 мг). Лікарський засіб можна призначати один раз на добу або альтернативно добову дозу розділити на 2 прийоми – вранці та ввечері. Рекомендовані дози на даний час встановлені з огляду на досвід застосування препарату у невеликій кількості дітей. Немає досвіду застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста дітям віком до 2 років.

Питання щодо збільшення дози із $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ до $570 \text{ мг}/\text{м}^2$ (не перевищувати загальну дозу 800 мг) для дітей можна розглядати за умови відсутності тяжких побічних реакцій та тяжкої, не пов'язаної з лейкемією нейтропенії або тромбоцитопенії у таких ситуаціях: прогресування захворювання (у будь-який час); відсутність задовільної гематологічної відповіді після принаймні 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищеної частоти небажаних реакцій при застосуванні вищих доз. *Дозування при гострій лімфобластній лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph ГЛЛ) для дорослих пацієнтів*

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для лікування дорослих пацієнтів з Ph ГЛЛ становить 600 мг на добу. Терапію при цьому захворюванні слід проводити під наглядом експерта в галузі гематології впродовж усіх етапів лікування. Схема лікування: на основі існуючих даних доведено ефективність та безпеку лікарського засобу Іматиніб-Віста при застосуванні в дозі 600 мг/добу в комбінації з хіміотерапією у фазах індукції, консолідації та підтримуючій фазі хіміотерапії для дорослих пацієнтів із вперше діагностованою Ph ГЛЛ. Тривалість терапії препаратом Іматиніб-Віста може змінюватися залежно від обраної програми лікування, але в більшості випадків більш тривалий прийом лікарського засобу дає кращі

результати.

Для дорослих пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною Ph ГЛЛ монотерапія препаратом Іматиніб-Віста в дозі 600 мг/добу є безпечною, ефективною і її можна проводити, поки хвороба не почне прогресувати.

Дозування при гострій лімфобластній лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph ГЛЛ) для дітей.

Дозування для дітей залежить від площі поверхні тіла (мг/м²). Рекомендована добова доза для дітей із гострою лімфобластною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph ГЛЛ) становить 340 мг/м² (не перевищуючи максимальну добову дозу 600 мг).

Дозування при мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях (MDS/MPD)
Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для лікування пацієнтів із MDS/MPD становить 400 мг на добу.

Тривалість лікування: на даний час завершено тільки одне дослідження; лікування препаратом Іматиніб-Віста продовжувалося до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні-60 місяців). *Дозування при гіпереозинофільному синдромі та/або хронічній еозинофільній лейкемії (ГЕС/ХЕЛ)*

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для лікування пацієнтів із ГЕС/ХЕЛ становить 100 мг на добу. Підвищення дози зі 100 мг до 400 мг можна розглядати у разі відсутності побічних реакцій або у разі недостатньої відповіді на лікування. Лікування слід продовжувати, поки пацієнт продовжує отримувати від нього користь. *Дозування для пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСТ) та для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСТ) після резекції*

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною та/або метастатичною злоякісною стромальною пухлиною ШКТ становить 400 мг на добу. Дані щодо збільшення дози із 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів, у яких хвороба прогресує на тлі низьких доз, обмежені.

Тривалість лікування: в ході досліджень за участю пацієнтів зі стромальними шлунково-кишковими пухлинами лікування препаратом Іматиніб-Віста продовжувалося до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 7 місяців (від 7 днів до 13 місяців). Ефект припинення лікування після досягнення відповіді не вивчали.

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів після резекції стромальних шлунково-кишкових пухлин становить 400 мг/добу. Оптимальну тривалість лікування поки що не встановлено. Тривалість лікування в ході клінічних досліджень, що проводили з метою обґрунтування застосування препарату при цьому показанні, становила 36 місяців.

Дозування при лікуванні пацієнтів з неоперабельною випинаючою дерматофібросаркомою (dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)) та дорослих пацієнтів з рецидивуючою та/або метастатичною дерматофібросаркомою (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом

Рекомендована доза лікарського засобу Іматиніб-Віста для лікування дорослих пацієнтів з DFSP становить 800 мг на добу.

Корекція дози у разі розвитку побічних ефектів

Негематологічні побічні ефекти

У разі розвитку тяжких негематологічних побічних ефектів при застосуванні лікарського засобу Іматиніб-Віста слід припинити лікування до покращення стану пацієнта. Пізніше лікування можна продовжити з урахуванням тяжкості побічних ефектів, що спостерігалися при попередньому дозуванні. При рівні білірубіну, в 3 рази вищому за верхню межу норми (або при підвищенні рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми), слід припинити застосування лікарського засобу доти, доки буде спостерігатись зниження білірубіну до рівня, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 1,5 раза, а трансаміназ – до рівня, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 2,5 раза. Лікування Іматинібом-Віста можна продовжити у знижених добових дозах. Для дорослих дозу слід знижувати з 400 до 300 мг/добу або з 600 до 400 мг/добу, або з 800 мг до 600 мг, а для дітей – з 340 до 260 мг/м² на добу.

Гематологічні побічні ефекти.

При розвитку вираженої нейтропенії і тромбоцитопенії рекомендовано зменшити дозу лікарського засобу або припинити лікування, як вказано в таблиці 1.

Таблиця 1

Показання	Показники	Рекомендації
ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг)	АКН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л	1. Припинити лікування Іматинібом-Віста, поки АКН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Поновити лікування Іматинібом-Віста у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції).
Хронічна фаза ХМЛ, MDS/MPD, ГІСТ (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (в дозі 400 мг)	АКН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцити $<50 \times 10^9$ /л	1. Припинити лікування Іматинібом-Віста, поки АКН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Поновити лікування Іматинібом-Віста у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції). 3. У разі рецидиву АКН $<1,0 \times 10^9$ /л та/або тромбоцитів $<50 \times 10^9$ /л повторити крок 1 і поновити прийом Іматиніб-Віста у зменшеній дозі 300 мг.

Діти з хронічною фазою ХМЛ (в дозі 340 мг/м ²)	АКН <1,0 x 10 ⁹ /л та/або тромбоцити <50 x 10 ⁹ /л	1. Припинити лікування Іматинібом-Віста, поки АКН не становитиме ³ 1,5x10 ⁹ /л і тромбоцити ³ 75 x 10 ⁹ /л. 2. Поновити лікування Іматинібом-Віста у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції). 3. У разі рецидиву АКН <1,0x10 ⁹ /л та/або кількості тромбоцитів <50 x 10 ⁹ /л повторити крок 1 і поновити лікування препаратом Іматиніб-Віста у дозі 260 мг/м ² .
Фаза прогресування і бластної кризи при ХМЛ, Ph ГЛЛ (початкова доза 600 мг)	АКН ^a <0,5 x 10 ⁹ /л та/або кількість тромбоцитів <10 x 10 ⁹ /л	1. Перевірити зв'язок цитопенії з лейкемією (пункція або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу Іматиніб-Віста до 400 мг. 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2-х тижнів, зменшити дозу до 300 мг. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4-х тижнів і не пов'язана з лейкемією, припинити прийом препарату до досягнення рівня АКН ³ 1 x 10 ⁹ /л і тромбоцитів ³ 20x10 ⁹ /л, потім поновити лікування в дозі 300 мг.
Фаза акселерації ХМЛ або бластна криза у педіатричних пацієнтів (початкова доза 340 мг/м ²)	АКН ^a <0,5 x 10 ⁹ /л та/або кількість тромбоцитів <10 x 10 ⁹ /л	1. Перевірити, чи цитопенія пов'язана з лейкемією (аспірація або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу Іматиніб-Віста до 260 мг/м ² . 3. Якщо цитопенія триває протягом 2 тижнів, додатково зменшити дозу до 200 мг/м ² . 4. Якщо цитопенія триває протягом 4 тижнів і надалі не пов'язана з лейкемією, слід припинити прийом препарату Іматиніб-Віста, поки АКН не повернеться до значень ≥1 x 10 ⁹ /л, а кількість тромбоцитів до ≥20 x 10 ⁹ /л, потім поновити лікування в дозі 200 мг/м ² .
Неоперабельна випинаюча дерматофібросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans DFSP) та рецидивуюча та/або метастатична дерматофібросаркома, які не можуть бути видалені хірургічним шляхом (при дозі 800 мг)	АКН <1,0 x 10 ⁹ /л та/або кількість тромбоцитів <50 x 10 ⁹ /л	1. Припинити застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста, поки АКН не становитиме ³ 1,5 x 10 ⁹ /л та кількість тромбоцитів ³ 75 x 10 ⁹ /л. 2. Поновити застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста в дозі 600 мг. 3. У разі рецидиву АКН <1,0 x 10 ⁹ /л та/або кількості тромбоцитів <50 x 10 ⁹ /л повторити крок 1 і поновити лікування препаратом Іматиніб-Віста у дозі 400 мг.

АКН абсолютна кількість нейтрофілів.

Спостерігається щонайменше через місяць лікування.

-

Особливі популяції

Порушення функції печінки

Іматиніб метаболізується головним чином у печінці. Пацієнтам із порушеннями функції печінки легкого, помірного та тяжкого ступеня лікарський засіб слід призначати у мінімальній рекомендованій добовій дозі 400 мг. При непереносимості дозу можна зменшити.

Класифікація порушення функції печінки.

Таблиця 2

Порушення функції печінки	Печінкові функціональні тести
Легке	Загальний білірубін >1,5 ВМН; АСТ > ВМН (може бути нормальним або < ВМН, якщо загальний білірубін >ВМН)
Помірне	Загальний білірубін >1,5-3,0 ВМН; АСТ - будь-яке значення
Тяжке	Загальний білірубін >3-10 ВМН; АСТ - будь-яке значення

ВМН – верхня межа норми, прийнята в лікувальній установі

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

Порушення функції нирок.

Пацієнтам з порушенням функції нирок або тим, хто знаходиться на діалізі, препарат слід призначати у мінімальній рекомендованій початковій дозі 400 мг один раз на добу.

Однак таким пацієнтам препарат слід призначати з обережністю. Дозу можна зменшити при непереносимості лікарського засобу або підвищити при недостатній ефективності. *Пацієнти літнього віку.*

Фармакокінетику іматинібу у пацієнтів літнього віку спеціально не вивчали. У ході клінічних досліджень з участю пацієнтів, 20 % яких були у віці від 65 років, особливостей у фармакокінетиці лікарського засобу, пов'язаних з віком, не спостерігалось. Спеціальні рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку не потрібні.

Діти.

Немає досвіду застосування лікарського засобу Іматиніб-Віста дітям із ХМЛ віком до 2 років, а також дітям з Ph ГЛЛ до 1 року. Досвід лікування дітей з MDS/MPD,

випинаючою дерматофібросаркомою, ГІСТ та ГЕС/ХЕЛ дуже обмежений. Безпека та ефективність застосування іматинібу дітям (віком до 18 років) з MDS/MPD, DFSP, ГІСТ і ГЕС/ХЕЛ у ході досліджень встановлена не була. Наявні на даний час опубліковані дані не дають змоги надати рекомендацій щодо дозування.

Передозування.

Інформація про випадки прийому лікарського засобу в дозах, що перевищують рекомендовані терапевтичні, обмежена. Повідомляли (спонтанно або згадувалось у публікаціях) про поодинокі випадки передозування іматинібом. Повідомляли про нижчезазначені явища при різних діапазонах доз.

Симптоми.

Передозування у дорослих. Від 1200 до 1600 мг (тривалістю від 1 до 10 днів): нудота, блювання, діарея, висип, еритема, набряк, припухлість, втомлюваність, м'язові спазми, тромбоцитопенія, панцитопенія, абдомінальний біль, головний біль, зниження апетиту. Від 1800 до 3200 мг (тривалістю 6 днів у разі прийому 3200 мг на добу): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, білірубіну, гастроінтестинальний біль.

6400 мг (разова доза): в одного пацієнта (дані з публікацій) спостерігались нудота, блювання, абдомінальний біль, гарячка, припухлість обличчя, зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів, підвищення рівня трансаміназ.

Від 8 до 10 г (разова доза): блювання і гастроінтестинальний біль.

Передозування у дітей. У трирічного хлопчика, який прийняв разово 400 мг, спостерігались блювання, діарея, анорексія; в іншого трирічного хлопчика після разового прийому лікарського засобу у дозі 980 мг – зменшення кількості лейкоцитів, діарея. *Лікування.* У разі передозування пацієнта слід обстежити і призначити відповідну підтримуючу та симптоматичну терапію.

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 досліджень з участю пацієнтів із ХМЛ відміна лікарського засобу, 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 було відмінено через пов'язані

з лікарським засобом побічні реакції у 4 % пацієнтів.

Небажані реакції були подібними при усіх показаннях, за винятком двох. У пацієнтів із ХМЛ спостерігалось більше випадків мієлосупресії, ніж у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами, ймовірно, у зв'язку з основним захворюванням. У процесі дослідження з участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними шлунково-кишковими стромальними пухлинами у 7 (5 %) пацієнтів розвинулася шлунково-кишкова кровотеча ступенів $\frac{3}{4}$ згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС), внутрішньопухлинні крововиливи (3 пацієнти) або і те, і інше (1 пацієнт). Місце пухлини може бути джерелом шлунково-кишкових кровотеч. Шлунково-кишкові та пухлинні кровотечі можуть бути серйозними і подеколи летальними. При обох захворюваннях найчастіше (≥ 10 %) повідомляли про такі пов'язані з досліджуванним 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 періорбітальний набряк або набряк нижніх кінцівок. Однак ці набряки рідко були тяжкими і могли лікуватися за допомогою діуретиків, інших підтримуючих заходів або шляхом зменшення 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 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 даних щодо безпеки виявлено не було.

Різні 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 лікарського засобу Іматиніб-Віста 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 летальний наслідок (у клінічному анамнезі пацієнта були плевральний випіт, застійна серцева недостатність та ниркова недостатність). У ході педіатричних досліджень не було особливих, пов'язаних з безпекою лікарського засобу випадків. Побічні реакції, що виникали частіше, ніж поодинокі випадки, класифіковано за класами систем органів та частотою з використанням умовних позначень: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), 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, пневмонія¹, синусит, целюліт, інфекції верхніх дихальних шляхів, грип, інфекції сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис

Рідко

Грибкова інфекція

Частота невідома

Реактивація гепатиту В*

Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (в тому числі кістки і поліпи)

Рідко

Синдром лізису пухлини

Частота невідома

Крововилив у пухлину/некроз пухлини*

З боку імунної системи:

Частота невідома Анафілактичний шок*

З боку 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, метаболізму:

Часто Анорексія

Нечасто Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, знижений апетит, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія
Гіперкаліємія, гіпомагніємія

Рідко

З боку психіки:

Часто Безсоння

Нечасто Депресія, зниження лібідо, тривожність

Рідко Сплутаність свідомості

З боку нервової системи:

Дуже часто Головний біль²

Часто Запаморочення, парестезія, порушення смакових відчуттів, гіпестезія

Нечасто Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у головний мозок

Рідко Підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва

Частота невідома набряк головного мозку*

З боку органів зору:

Часто набряк повік, підвищене слюзовиділення, крововилив у кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затьмарення 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 органів слуху та вестибулярного апарату:

Нечасто Вертиго, шум у вухах, втрата слуху

З боку серцево-судинної системи:

Нечасто Серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність³, набряк легень

Рідко Аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардіальний випіт

Частота невідома Перикардит*, тампонада серця

З боку судинної системи⁴:

Часто Гіперемія, кровотеча

Нечасто Артеріальна гіпертензія, гематома, відчуття холоду в кінцівках, субдуральна гематома, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно

Частота невідома Тромбоз/емболія*

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння:

Часто Задишка, носова кровотеча, кашель

Нечасто Плевральний випіт⁵, біль у глотці та гортані, фарингіт

Рідко Плевритний біль, фіброз легень, легенева гіпертензія, легенева кровотеча

Частота невідома	Гостра дихальна недостатність ^{11*} , інтерстиціальна хвороба легень*
З боку шлунково-кишкового тракту:	
Дуже часто	Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі ⁶
Часто	Метеоризм, здуття живота, гастроезофагеальний рефлюкс, запор, 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 кишечника
Частота невідома	Кишкова непрохідність/кишкова обструкція*, перфорація ШКТ*, дивертикуліт*, судинна ектазія астрального відділу шлунка*
З боку печінки і 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, набій, посилена пітливість, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до утворення синців, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексфолювативний дерматит, ламкість нігтів, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозні висипання, панікуліт (включаючи вузлувату еритему)
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
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 опорно-рухової системи та сполучної тканини:	
Дуже часто	М'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, у тому числі міалгія, артралгія, біль у кістках ⁹
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 нирок та сечовидільної системи:	
Нечасто	Нирковий біль, гематурія, гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання
Частота невідома	Хронічна ниркова недостатність
З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз:	

<i>Нечасто</i>	Гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, нерегулярний менструальний цикл, статева дисфункція, біль у сосках, збільшення молочних залоз, набряк мошонки
<i>Рідко</i>	Геморагічна кіста жовтого тіла/геморагічна кіста яєчника
<i>Загальні розлади та реакції у місці введення:</i>	
<i>Дуже часто</i>	Затримка рідини та набряк, втомлюваність
<i>Часто</i>	Слабкість, підвищення температури тіла, анасарка, озноб, тремтіння
<i>Нечасто</i>	Біль у грудях, загальне нездужання
<i>Лабораторні показники:</i>	
<i>Дуже часто</i>	Збільшення маси тіла
<i>Часто</i>	Зменшення маси тіла
<i>Нечасто</i>	Підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень креатинфосфокінази в крові, підвищений рівень лактатдегідрогенази у крові, підвищений рівень лужної фосфатази в крові
<i>Рідко</i>	Підвищений рівень амілази в крові

* Дані типи реакцій були зафіксовані, головним чином, у постмаркетинговий період застосування препаратів з іматинібом. 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 їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням іматинібуму.

¹ Про пневмонію повідомляли частіше 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 припливів 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 найчастішими у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

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

⁹ У постмаркетинговому періоді спостерігався біль у опорно-руховому апараті під час лікування іматинібом або після його припинення.

¹⁰ М'язово-скелетний біль та подібні реакції частіше спостерігались у пацієнтів із 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.

Відхилення від норми у результатах лабораторного обстеження.

Загальний аналіз крові.

При ХМЛ цитопенія, зокрема нейтропенія та тромбоцитопенія, були постійними в усіх дослідженнях з вищою частотою 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 ступеня 3 або 4 (АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$) 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 такою 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 $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$) 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 лікарських засобів з іматинібом, але в рідкісних випадках вони призводять до остаточного припинення терапії. У педіатричних пацієнтів із ХМЛ найчастішим проявом токсичності є цитопенії ступенів 3 або 4, в тому числі нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Ці явища в більшості випадків спостерігаються протягом декількох перших місяців терапії.

У ході дослідження з 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 ступеня 3 або 4 спостерігалась у 7,5 % та 2,7 % пацієнтів відповідно, а тромбоцитопенія ступеня 3 – у 0,7 % пацієнтів. Ні в одного з пацієнтів не розвинулася тромбоцитопенія ступеня 4. Зменшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів спостерігалось переважно протягом перших шести тижнів терапії; у подальшому показники залишались відносно стабільними. *Біохімічний аналіз крові.*

Виражене підвищення рівня трансаміназ (< 5 %) або білірубіну (< 1 %) спостерігалось у пацієнтів із ХМЛ і в більшості випадків лікували шляхом зменшення дози або перерви у терапії (медіана тривалості цих епізодів становила приблизно один 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 (дослідження B2222) спостерігалось 6,8 % випадків підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) ступеня 3 або 4 та 4,8 % випадків підвищення рівня АСТ (аспартатамінотрансферази) ступеня 3 або 4. Підвищення рівня білірубіну відзначалось менш ніж у 3 % пацієнтів. Повідомляли про випадки цитолітичного та холестатичного гепатиту та печінкової недостатності, деякі з яких мали летальний наслідок, у тому числі в одного пацієнта, який застосовував високі дози парацетамолу.

Опис окремих побічних реакцій.

Реактивація гепатиту В.

Існують повідомлення про реактивацію гепатиту В у пацієнтів після прийому інгібітору BCR-ABL-тирозинкінази (ІТК). У деяких випадках це спричинило гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що вимагало трансплантації печінки або призводило до летальних наслідків.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці у захищеному від вологи місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Капсули по 100 мг: по 10 капсул у блістері; по 3 або 12 блістерів у пачці з картону. Капсули по 400 мг: по 10 капсул у блістері; по 3 блістери у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Сіндан Фарма С.Р.Л.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

бул. Іона Михалаче, 11, сектор 1, 011171, Бухарест, Румунія.