Инструкция по применению
Иматиниб-Тева Капсулы 100 мг 120 шт

Характеристики



Форма выпуска: Капсулы
Страна: Россия
Производитель: ТЕВА
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Иматиниб
Количество в упаковке: 120
Дозировка действующего вещества: 100 мг

Описание

Твердые капсулы №1 светло-оранжевого цвета с маркировкой "100 mg" черными чернилами на корпусе.Содержимое капсул: светло-желтый порошок.

Действующее вещество

Иматиниб

Состав

1 капсула содержит: действующее вещество: иматиниб 100,00 мг в виде иматиниба мезилата - 119,50 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 79,72 мг, коповидон 22,44 мг, кросповидон 26,92 мг, натрия стеарилфумарат 3,92 мг, кремния диоксид коллоидный гидрофобный 0,75 мг, кремния диоксид коллоидный безводный 0,75 мг, оболочка капсулы: гипромеллоза 74,1836 мг, титана диоксид 1,2925 мг, краситель железа оксид желтый (Е 172) 0,4747 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,0486 мг. Состав чернил: шеллак 24-27%, этанол 23-26%, изопропанол 1-3%, бутанол 1-3%, пропиленгликоль 3-7%, аммиака раствор концентрированный 1-2%, краситель железа оксид черный (Е 172) 24-28%, калия гидроксид 0,05-0,1%, вода очищенная 15-18%.

Форма выпуска

Капсулы

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в 1-й день применения, а также при достижении равновесных концентраций (Css) иматиниба в плазме крови на 7-й или 28-й день. Всасывание После приема внутрь среднее значение абсолютной биодоступности иматиниба составляет 98%. Значение коэффициента вариации для значений площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (AUC) большое и составляет 40- 60%. В диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы. При приеме иматиниба с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови (Cmax) на 11%, AUC - на 7,4%) и замедление скорости всасывания (увеличение времени достижения Cmax иматиниба на 1,5 ч). Распределение Согласно исследованиям in vitro связывание иматиниба с белками плазмы крови при его приеме в клинически значимых концентрациях составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислыми альфа-гликопротеинами, в незначительной степени - с липопротеинами). Метаболизм Иматиниб метаболизируется. главным образом, в печени с образованием основного метаболита (N-деметилированного пиперазинового производного), циркулирующего в системном кровотоке. In vitro метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16% от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы крови подобно таковому для иматиниба. После приема внутрь меченого препарата, Иматиниб и его основной метаболит совместно составляют около 65 % от циркулирующей радиоактивности (AUC(0-48)). Упомянутая величина циркулирующей радиоактивности согласуется с числом второстепенных метаболитов. Результаты in vitro исследований показали, что изофермент CYP3A4 является основным ферментом цитохрома P450, катализирующим метаболизм иматиниба. Из списка препаратов, которые могут потенциально применяться одновременно с иматинибом (парацетамол, ацикловир, аллопуринол, амфотерицин B, цитарабин, эритромицин, флуконазол, гидроксимочевина, норфлоксацин, пенициллин V), только эритромицин (концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) 50 #M) и флуконазол (IC50 = 118 #M) ингибировали метаболизм иматиниба в клинически значимой степени. В in vitro исследованиях Иматиниб является конкурентным ингибитором маркерных субстратов изоферментов CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Значение активности связывания ингибитора с реакционным субстратом (Ю) в микросомах печени человека составляла 27, 7,5 и 7,9 мкмоль/л соответственно. Cmax иматиниба в плазме крови у пациентов 2-4 мкмоль/л, следовательно возможно ингибирование метаболизма одновременно

принимаемых с иматинибом препаратов, метаболизм которых опосредован изоферментами CYP2D6 и/или CYP3A4/5. Иматиниб не нарушает метаболизм фторурацила, но в результате конкурентного ингибирования изофермента CYP2C8 (Ki = 34,7 #M) блокирует метаболизм паклитаксела. Данное значение Ki намного выше, чем ожидаемая концентрация иматиниба в плазме крови у пациентов, соответственно при одновременном приеме как фторурацила, так и паклитаксела взаимодействия не ожидается. Выведение На основании данных, полученных при определении количества радиоактивного иматиниба, меченного 14C меткой, после его приема внутрь, около 81 % принятой дозы выводится из организма в течение 7 дней (68 % - через кишечник и 13 % - почками). В неизмененном виде выводится около 25 % дозы (20 % - через кишечник и 5 % - почками), оставшееся количество в виде метаболитов. Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч. При приеме повторных доз иматиниба 1 раз в сутки его фармакокинетические параметры не изменяются, а Css иматиниба превышает исходную в 1,5-2,5 раза. Фармакокинетика у особых групп пациентов Фармакокинетика у пациентов е гастроинтестинальными стромальными опухолями У пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) AUC иматиниба в равновесном состоянии в 1,5 раза выше по сравнению с таковыми значениями у пациентов с ХМЛ при приеме дозы 400 мг в сутки. Основываясь на предварительном анализе фармакокинетических данных у пациентов с ГИСО, было выявлено три переменных (альбумин, лейкоциты и билирубин), имеющих статистически значимую взаимосвязь с фармакокинетикой иматиниба. Снижение значения концентрации альбумина и повышение числа лейкоцитов приводит к снижению клиренса иматиниба. Однако данное явление недостаточно выражено для того, чтобы корректировать дозу иматиниба. У данной популяции пациентов наличие метастазов в печени может привести к печеночной недостаточности и замедлить метаболизм иматиниба. Другие популяции пациентов Основываясь на анализе фармакокинетических данных у пациентов с ХМЛ, возраст незначительно влияет на объем распределения (Vd иматиниба (у пациентов старше 65 лет Vd увеличивается на 12%). Данное изменение не считается клинически значимым. Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет около 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - около 11,8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения значений клиренса и Vd иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами несущественны и не требуют изменения дозы. Фармакокинетика у детей и подростков в возрасте до 18 лет У детей и подростков в возрасте до 18 лет, как и у взрослых, Иматиниб быстро всасывается после приема внутрь. AUC у данной группы пациентов в диапазоне доз 260 и 340 мг/м2/сут сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении у

детей и подростков значений AUC(0-24) на 1-й и 8-й дни после повторного приема иматиниба в дозе 340 мг/м2/сут отмечается увеличение значений этого показателя в 1,7 раза, что свидетельствует о кумуляции иматиниба. На основании объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями было показано, что клиренс иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела, другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба. Нарушение функции розничных органов Иматиниб и его метаболиты в незначительной степени выводятся через почки. При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (КК > 30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2,0 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, что соответствует увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов в 1,5 раза (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Поскольку Иматиниб незначительно выводится почками, клиренс свободного иматиниба не зависит от наличия нарушений функции почек. Корреляции между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушений функции печени не выявлено.

Показания

впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых, Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неэффективности предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых, впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией, рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов, системный мастоцитоз (СМ) у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-KIT мутации или с неизвестным c-KIT мутационным статусом, гиперэозинофильный синдром (ГЭС), хронический эозинофильный лейкоз (ХЭЛ) у взрослых с позитивной или негативной аномальной FlP1Ll-PDGFR альфатирозинкиназой, неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО), позитивные по c-KIT (CD 117) у взрослых пациентов, адъювантная терапия ГИСО позитивных по c-KIT (CD 117) у взрослых пациентов, неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать внутрь во время еды, запивая полным стаканом воды (приблизительно 200 мл), чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств. Дозы 400 мг и 600 мг в сутки следует принимать в 1 прием, суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером. Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде, содержимое капсул разводят водой или яблочным соком. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию (мониторинг) у пациентов с Ph+ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления субоптимального ответа на лечение, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного неблагоприятного лекарственного взаимодействия. Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга. При ХМЛ рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг в сутки, в фазу акселерации и при бластном кризе - 600 мг в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки. При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение суточной дозы: с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания, с 600 мг до 800 мг у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Повышение дозы может быть необходимо и при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Расчет режима дозирования у детей старше 2-х лет основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м2. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером. При Ph+ ОЛЛ рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 600 мг в сутки. Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м2, но не превышающая 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно. У взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным Ph+ ОЛЛ рекомендованная доза составляет 600 мг в сутки. При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 400 мг в сутки. При СМ при отсутствии D816V Kit мутации рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза препарата

составляет 400 мг в сутки. При наличии аномальной FIP1L1 -PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов Fip like1 и PDGFR рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг в сутки. При ГЭС и/или ХЭЛ у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FlP1L1-PDGFR альфатирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение суточной дозы до 400 мг в сутки. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект. При неоперабельных и/или метастатических злокачественных ГИСО рекомендуемая доза препарата составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов и недостаточном ответе на лечение возможно увеличение суточной дозы с 400 мг до 600 мг или 800 мг в сутки. При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Иматиниб-Тева следует прекратить. При адъювантной терапии пациентов с ГИСО рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена. При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме у взрослых рекомендуемая доза препарата Иматиниб-Тева составляет 800 мг в сутки. Применение у особых групп пациентов Пациенты с нарушением функции печени Поскольку Иматиниб метаболизируется главным образом в печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени препарат Иматиниб-Тева следует применять в минимальной суточной дозе 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Препарат следует с осторожностью назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Пациенты с нарушением функции почек Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Иматиниб-Тева следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность. При непереносимости препарата Иматиниб-Тева начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности - увеличена. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата. Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения состояния. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта. При увеличении концентрации

билирубина и повышении активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН) соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5хВГН и активности "печеночных" трансаминаз до значения менее 2,5хВГН. Терапию препаратом Иматиниб-Тева возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки, у детей - с 340 мг/м2 до 260 мг/м2 в сутки. Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени) При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений. При СМ и ГЭС и/ичи ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза препарата составляет 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов х отменить препарат до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5х 109/л и тромбоцитов ≥75х 109/л, возобновить лечение препаратом в дозе, применяемой до прерывания терапии. При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начсиьная суточная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м2), злокачественных ГИСО, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых - 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов отменить препарат до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5х109/л и тромбоцитов ≥75х109/л, возобновить лечение препаратом в дозе, применяемой до прерывания терапии. В случае повторного снижения количества нейтрофилов менее В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у дтей и взрослых и при Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная суточная доза для взрослых - 600 мг, для детей - 340 мг/м2) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов установить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга), если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить суточную дозу препарата до 400 мг (у детей - 260 мг /м2), если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить суточную дозу до 300 мг (у детей - 200 мг/м2), если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1х109 и тромбоцитов ≥20х109/л затем возобновить лечение препаратом в дозе 300 мг (у детей - 200 мг/м2). При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза препарата 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов отменить препарат до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5х109/л и тромбоцитов ≥75х109/л, возобновить лечение препаратом в дозе 600 мг. В случае повторного

снижения количества нейтрофилов менее 1х109/л и/или количества тромбоцитов менее 50х109/л следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом в уменьшенной дозе 400 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены): до 1-го года у пациентов с Ph+ острым лимфобластным лейкозом, до 2-х лет у пациентов с Ph+ хроническим миелоидным лейкозом: до 18 лет по остальным показаниям.

Применение при беременности и кормлении грудью

Контрацепция Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом. Надежными являются такие методы контроля рождаемости, при правильном и постоянном использовании которых частота возникновения беременности не превышает 1 % в год. Беременность Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях на животных отмечена репродуктивная токсичность иматиниба. Данные о применении препарата во время беременности отсутствуют. В пострегистрационном периоде получены сообщения о случаях самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороков развития детей пациенток, принимавших Иматиниб во время беременности. Грудное вскармливание Как Иматиниб, так и его активный метаболит могут выделяться с грудным молоком. Отношение концентрации в грудном молоке к концентрации в плазме крови для иматиниба и его метаболита составило 0,5 и 0,9 соответственно, что свидетельствует о большей концентрации метаболита в грудном молоке. Принимая во внимание суммированное количество метаболита и неизменного вещества, а также учитывая максимальное суточное потребление молока грудным младенцем, ожидается, что полученная с молоком доза иматиниба будет низкой (около 10 % от терапевтической дозы). Однако в связи с отсутствием данных, во время терапии препаратом пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания. Влияние на фертильность В исследованиях на животных не было выявлено нарушения фертильности. Исследований влияния иматиниба на фертильность и сперматогенез у мужчин не проводились. Пациентам мужского пола, получающим препарат, по данному вопросу следует обратиться за консультацией к лечащему врачу.

Побочные действия

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при

применении препарата в клинических исследованиях испытывали те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) (>10%), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, мышечные судороги, костно-мышечная боль, кожная сыпь, повышенная утомляемость, боль в животе. Часто отмечались периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и отеки нижних конечностей. В основном эти НЯ были легко или умеренно выраженными. Отмена терапии в связи с явлениями, связанными с препаратом, потребовалась 2-5% пациентов. Профиль безопасности при применении иматиниба у взрослых и детей с лейкозами был схожим. Отличие профиля безопасности препарата при применении при ХМЛ и солидных опухолях заключалось в более частой и более выраженной миелосупрессии у пациентов с ХМЛ и в развитии желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечений у пациентов с солидными опухолями, что возможно обусловлено особенностями заболевания. Миелосупрессия, явления со стороны ЖКТ, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба при ХМЛ и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ. Другими НЛР со стороны ЖКТ являются повышение мышечного тонуса желудка и кишечника, а также перфорация и изъязвление слизистой оболочки. Серьезными НЯ, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с применением препарата, являются гепатотоксичность, острая печеночная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей. В зависимости от степени выраженности НЯ возможно возникновение необходимости в коррекции дозы препарата, вплоть до его отмены в крайне редких случаях. При проведении клинических исследований препарата у пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные реакции (НР), перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения (в порядке уменьшения): очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто - опоясывающий герпес, простой герпес, назофарингит, пневмония1, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис, редко - микозы. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия, часто - панцитопения, фебрильная нейтропения, нечасто - тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфоаденопатия, редко - гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия, нечасто - гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия,

гипергликемия, гипонатриемия, редко - гиперкалиемия, гипомагниемия. Нарушения психики: часто - бессонница, нечасто - депрессия, снижение либидо, тревога, редко - спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль2, часто - головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезии, нечасто - мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром "беспокойных" ног, тремор, геморрагический инсульт, редко - повышенное внутричерепное давление, судороги, неврит зрительного нерва. Нарушения со стороны органа зрения: часто - отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальное кровоизлияние, конъюнктивит, синдром "сухого" глаза, нечеткость (затуманенность) зрения, нечасто - раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру, ретинальное кровоизлияние, блефарит, макулярный отек, редко - катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - вертиго, шум в ушах, снижение слуха. Нарушения со стороны сердца: нечасто - ощущение сердцебиения, тахикардия, хроническая сердечная недостаточность3, отек легких, редко - аритмия, фибрилляции предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот. Нарушения со стороны сосудов: часто - "приливы"4, кровоизлияния4, нечасто - артериальная гипертензия, гематомы, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной метки, средостения: часто - одышка, носовое кровотечение, кашель, нечасто - плевральный выпот5, боль в глотке или гортани, фарингит, редко - плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочное кровоизлияние. Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боль в животе6, часто - метеоризм, вздутие живота, гастро-эзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит, нечасто - стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения7, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит, редко - колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление толстой кишки. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности "печеночных" ферментов, нечасто - желтуха, гепатит, гипербилирубинемия, редко - печеночная недостаточность9, некроз печени9. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь, часто - кожный зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации, нечасто - пустулезная сыпь, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментаци/ гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь, редко - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей,

ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - мышечный спазм и судороги, костно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях8, часто - припухание суставов, нечасто - скованность мышц и суставов, редко мышечная слабость, артрит. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - боль в области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, менорргия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция (не обусловленная органическими нарушениями или болезнями), боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - задержка жидкости в организме и отеки, повышенная утомляемость, часто - слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, нечасто - боль в груди, общее недомогание. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто - увеличение массы тела, часто - снижение массы тела, нечасто - повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы в плазме крови, повышение активности лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, редко - повышение активности амилазы в плазме крови. 1-Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. 2-Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными опухолями ЖКТ. 3-НЯ со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (продолжительность наблюдения - 1 год). 4-"Приливы" наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и /или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. 5-Плевральный выпот чаще отмечался у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами ХМЛ в хронической фазе. 6/7-Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и /или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. 8-Костно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. 9-Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени с

летальным исходом. При применении иматиниба в дополнительных клинических исследованиях, а также в пострегистрационной клинической практике отмечались следующие НР, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10) часто (≥1/100 -1/10000), в том числе отдельные сообщения. Поскольку в пострегистрационном периоде сообщения о НР поступают в добровольном порядке из популяции неопределенного размера, достоверно оценить частоту их возникновения не представляется возможным (частота неизвестна) Инфекционные и паразитарные заболевания: частота неизвестна - реактивация вируса гепатита В. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (вютючая кисты и полипы): редко - синдром лизиса опухоли. Нарушения со стороны нервной системы: нечасто - отек мозга. Нарушения со стороны органа зрения: редко - кровоизлияния в стекловидное тело. Нарушения со стороны сердца: редко - перикардит, тампонада сердца. Нарушения со стороны сосудов: нечасто - тромбоз/эмболия, очень редко анафилактический шок. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - острая дыхательная недостаточность, интерстициальная болезнь легких. Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто - паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли, перфорация ЖКТ, редко - дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ладонно-подошвенная эритродизестезия, редко - лихеноидный кератоз, красный плоский лишай, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), псевдопорфирия. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: редко - аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз /миопатия, замедление роста у детей. Нарушения со стороны половых органов и /молочных желез: очень редко - кровотечения из кисты желтого тела/яичника. 1-Имеются отдельные сообщения о развитии выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями. 2-Сообщалось об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом. Описание отдельных НЛР У пациентов с ХМЛ, получавших терапию препаратом в течение длительного времени, очень часто могут отмечаться скелетно-мышечные боли (в т.ч. миалгия, боль в конечностях, артралгия, костная боль, боль в позвоночнике) после прекращения терапии. Угнетение кроветворения Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности были максимальными в случае применения препарата в высоких дозах и, по-видимому, зависели от стадии ХМЛ. В целом, угнетение кроветворения на фоне применения препарата у пациентов с ХМЛ было обратимым и в большинстве случаев не требовало отмены препарата или

уменьшения его дозы. Отмена препарата потребовалась в небольшом числе случаев. Также отмечались панцитопения, лимфопения и угнетение костномозгового кроветворения. Кровоизлияние/кровотечение Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное ее некрозом). В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). У пациентов с ХМЛ, у которых угнетение кроветворения отмечалось до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечаются кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. Установлено, что у пациентов с лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения /кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией. Отеки и задержка жидкости Отеки являются частым НЯ при применении иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих Иматиниб по всем показаниям, составляет более 50%. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и, по-видимому, коррелирует с концентрацией иматиниба в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой - отеки нижних конечностей, обычно не требующие специфического лечения. Сочетанные НЯ, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть квалифицированы как задержка жидкости и в некоторых случаях достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих). У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов на поздних стадиях ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Эта же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство таких пациентов являлись лицами пожилого возраста (>65 лет). Сыпь и тяжелые кожные НР У ряда пациентов, получавших Иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла разрешаться самостоятельно, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью, в ряде случаев присутствовала эритродермия. Сыпь отмечалась примерно у трети всех пациентов, получавших Иматиниб по всем показаниям. Часто сыпь сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных, пятнисто-папулезных или эксфолиативных поражений на предплечье, туловище или лице, или в виде генерализованной сыпи с системными проявлениями. В большинстве случаев при возникновении кожной сыпи, выраженность ее была незначительной, лечение не требовалось. Однако, в редких случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона,

мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность кожной сыпи уменьшается после применения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС) для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость в системной терапии глюкокортикостероидными препаратами. Гепатотоксичность Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявляется и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель. Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождающиеся летальным исходом. Реактивация вируса гепатита В Случаи реактивации вируса гепатита В отмечены при терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы. В некоторых случаях при применении препаратов из этой группы отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печении или летальному исходу. Гипофосфатемия При применении препарата по всем показаниям отмечено сравнительно частое уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови и развитие гипофосфатемии (вплоть до 3-ей и 4-ой степени), однако причины и клиническая значимость данных явлений не установлена. Отмечено, что Иматиниб ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты у человека, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK-L). Продолжительное ингибирование остеокластической активности по принципу отрицательной обратной связи может привести к увеличению концентрации паратгормона в плазме крови. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НЯ со стороны скелета, таких как переломы костей, не выявлена. В программе всех клинических исследований иматиниба рутинное определение содержания фосфатов в сыворотке крови не проводилось. Несмотря на то, что предполагалось, что гипофосфатемия имеет дозозависимый характер, в клиническом исследовании у пациентов с впервые выявленным ХМЛ, целью которого являлось определение зависимости конечных точек безопасности применения иматиниба от дозы, уменьшение содержания фосфатов в сыворотке крови 3-еii или 4-оii степени выявлено у 19,1 % и 15,5%,

уменьшение содержания кальция в сыворотке крови 3-ей или 4-ой степени - у 5,1% и 0,9 % пациентов, получавших Иматиниб в дозе 400 мг и 800 мг соответственно. Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника У небольшой части пациентов, получавших Иматиниб, отмечалось изъязвление в ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия препарата. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдались у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. В случае метастазирующих злокачественных стромальных опухолей ЖКТ некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникала у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖТ, причиной которых могут являться метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата в качестве средства адъювантной терапии). Синдром лизиса опухоли Причинно-следственная связь развития синдрома лизиса опухоли и применения иматиниба не может быть исключена, однако в некоторых случаях результаты исследований искажались применением одновременной медикаментозной терапии и другими независимыми факторами риска. Задержка роста у детей Отмечена задержка роста у детей, при применении иматиниба, особенно в препубертатном периоде. Причинно-следственная связь этого явления с лечением иматинибом не может быть исключена, несмотря на ограниченность данных в некоторых случаях задержки роста у детей с ХМЛ на фоне лечения препаратом. Тяжелые НР со стороны дыхательной системы Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) НР, которые отмечались на фоне приема иматиниба, проявлялись в острой дыхательной недостаточности, легочной гипертензии, интерстициальной болезни легких и фиброзе легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной системы может усугублять тяжесть НР и состояния пациента. Данные лабораторных тестов Гематологические явления У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях при применении иматиниба отмечено развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при использовании препарата в дозах ⩾750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов У пациентов с нерезектабельными или метастатическими злокачественными ГИСО анемия 3-ей и 4-ой степени отмечена у 5,4% и 0,7% пациентов соответственно, что могло быть связано с желудочно-кишечными или внутриопухолевым кровотечением у некоторых из них. Нейтропения 3-ей и 4-ой степени отмечена у 7,5% и 2,7% пациентов соответственно, тромбоцитопения 3-ей степени у - 0,7%. Не зарегистрировано тромбоцитопении 4-ой степени у пациентов данной категории. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов отмечалось, как

правило, в первые 6 недель терапии, в последующем данные показатели оставались стабильными. Биохимические показатели Отмечены случаи увеличения активности трансаминаз (Зарегистрированы также отдельные случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, приведшие к летальному исходу. Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметити любые другие побочные эффекты, не указанные в данной инструкции, сообщите об этом лечащему врачу.

Передозировка

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. Сообщалось о передозировке иматиниба в спонтанных сообщениях и литературных источниках. В целом исход случаев передозировки иматиниба был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов). Симптомы передозировки у взрослых в зависимости от дозы следующие: при приеме иматиниба в дозах 1200-1600 мг в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость (в основном лица), повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита. При приеме иматиниба в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК) в крови, концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли. При применении иматиниба однократно в дозе 6400 мг (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности "печеночных" трансаминаз. При приеме иматиниба в дозе 8-10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли. Симптомы передозировки у детей и подростков: у ребенка мужского пола в возрасте 3-х лет при приеме иматиниба однократно в дозе 400 мг отмечались рвота, диарея и анорексия. В другом случае у ребенка мужского пола в возрасте 3 лет при приеме иматиниба однократно в дозе 980 мг наблюдались снижение числа лейкоцитов и диарея. Лечение: рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот к иматинибу неизвестен.

Взаимодействие с другими препаратами

При одновременном применении иматиниба с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450,например, ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), противогрибковыми препаратами группы азолов (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин,

кларитромицин и телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при одновременном применении иматиниба с препаратами-ингибиторами изоферментов CYP3A4. Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противоэпилептических препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фосфенитоина, фенобарбитала, примидона), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного приема иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4. При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение Cmax и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин). Иматиниб может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы "медленных" кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в т.ч. статины). Иматиниб также ингибирует изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 in vitro. При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдалось увеличение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос о применении низкомолекулярных гепаринов. Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Ph+ ОЛЛ. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и химиотерапевтических препаратов в связи с возможным увеличением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др. При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной печеночной токсичности в виде увеличения активности "печеночных" трансаминаз и гипербилирубинемии. При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушение функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени. In vitro Иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400

мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное замедление метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением Cmax и AUC приблизительно на 21%. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их одновременном применении с иматинибом, изменения режима дозирования не требуется. In vitro Иматиниб ингибирует О-глюкоронидацию ацетаминофена/парацетамола (константа ингибирования-Ki 58,5 мкМ). Однако, применение иматиниба (в дозе 400 мг в сутки в течение 8 дней) с ацетаминофеном /парацетамолом (однократный прием 1000 мг на восьмой день) у пациентов с ХМЛ не приводило к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменялась при однократном приеме ацетаминофена /парацетамола. Сведения о фармакокинетике или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах >400 мг/день с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют. У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при одновременном применении с иматинибом. Отмечены сообщения о развитии поражения печени при одновременном применении иматиниба и аспарагиназы.

Особые указания

Лечение препаратом следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. При контакте с препаратом следует избегать его попадания на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата. После растворения содержимого капсулы следует немедленно вымыть руки. Дети и подростки Опыт лечения иматинибом детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения препарата по другим показаниями ограничен у пациентов младше 18 лет, опыт применения препарата у детей с ОЛЛ младше одного года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост тела у детей неизвестны, но так как имеются сообщения о случаях его задержки, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих препарат. Задержка жидкости В связи с тем, что при применении иматиниба в 1-2% случаев отмечается задержка жидкости в организме, рекомендуется регулярно контролировать массу тела. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию препаратом и/или начать применение диуретиков. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В отдельных случаях выраженная

задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом, особенно у получающих препарат пациентов с ХМЛ в фазе бластного криза и комплексом симптомов (плевральный выпот, хроническая сердечная и почечная недостаточность). Контроль лабораторных показателей При применении препарата отмечалось развитие нейтропении или тромбоцитопении, однако эти явления имели четкую связь со стадией заболевания, частота их возникновения была выше у пациентов с ХМЛ в фазе бластного криза или фазе акселерации по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе. Возможно возникновение необходимости во временной отмене терапии или уменьшении дозы препарата. Функция печени При применении препарата рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы (АСТ, АЛТ), билирубин, щелочная фосфатаза). При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность "печеночных" ферментов (МТ, АСТ). Нарушение функции почек Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушениями функции почек экспозиция иматиниба в плазме крови выше по сравнению с пациентами без таковых нарушений, что возможно связано с увеличением концентрации кислых альфагликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Не отмечено корреляции экспозиции иматиниба и степени нарушения функции почек у пациентов с нарушением функции почек от легкой (клиренс креатинина 40-59 мл/мин) до тяжелой (клиренс креатинина Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердечнососудистой системы, факторами риска развития сердечной недостаточности, а также пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. При выявлении признаков или симптомов, указывающих на данные состояния, следует провести оценку состояния пациента и начать соответствующее лечение. У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти НЯ купируются после добавления к терапии системных ГКС, а также принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата. У пациентов с миелодиспластическими/ миелопролиферативными заболеваниями (МДС /МПЗ) и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. При выявлении отклонений значений этих показателей от нормы в начале терапии следует рассмотреть

возможность профилактического применения системных ГКС (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом. Кровотечения из органов ЖКТ У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО в клинических исследованиях 3 фазы наблюдались кровотечения ЖКТ и кровотечения различной локализации отмечались в 12,9% случаев. В клинических исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались в 5,4 % случаев, а кровотечения из опухолевых очагов в 2,7 % случаев. Кровотечения наблюдались как из органов брюшной полости, так и печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов. Кроме того, в пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром), редкой причине желудочно-кишечного кровотечения, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями. Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными ГИСО (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и др.) в начале и на всем протяжении терапии иматинибом. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии препаратом. Гипотиреоз Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения иматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов. Синдром лизиса опухоли Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. Тромботическая микроангиопатия (ТМА) Применение ингибиторов BCR-ABL тирозинкиназы было ассоциировано с развитием ТМА, включая отдельные сообщения о случаях, связанных с терапией иматинибом. При появлении у пациента, получающего Иматиниб, лабораторных или клинических признаков ТМА необходимо прекратить терапию и провести тщательную оценку ТМА, включая определение активности металлопротеиназы - ADAMTS13 и уровня анти-ADAMTS13 антител (иммуноглобулинов) в плазме крови. В случае повышения уровня анти-ADAN1TS13 антител одновременно с низкой активностью ADAMTS13 в плазме крови терапию иматинибом возобновлять не следует. Реактивация вируса гепатита В У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса на фоне и после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы. В некоторых случаях при применении препаратов этой группы отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печении или к летальному исходу. Перед началом терапии препаратом всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с

целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как перед началом терапии иматинибом, так и пациентов, уже получающих терапию препаратом. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения препаратом, следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии препаратом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Некоторые побочные реакции препарата Иматиниб-Тева, такие как головокружение, нечеткость (затуманивание) зрения или сонливость, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, получающим Иматиниб, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных НЯ следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.