ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ГЛИВЕК®

Регистрационный номер: П N013241/01

Торговое наименование: Гливек®

Международное непатентованное наименование (МНН): иматиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула содержит:

действующее вещество: иматиниба мезилат (эквивалентно: иматиниба 100,00 мг) 119,50 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат;

состав капсулы: желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), краситель железа оксид красный (E172).

Состав чернил: шеллак (E904), краситель железа оксид красный (E172), пропиленгликоль, калия гидроксид.

Описание:

От оранжевого до оранжевого с сероватым оттенком цвета непрозрачные капсулы № 1, с маркировкой «NVR» и «SI» красными чернилами. Содержимое капсул – порошок от белого до желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL.

Код АТХ: L01EA01.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который выраженно ингибирует активность BCR-ABL тирозинкиназы, а также тирозинкиназы некоторых рецепторов: KIT, рецептора роста стволовых клеток, кодирующуюся KIT-протоонкогеном, рецепторов домена дискоитина (DDR1 и DDR2), рецептора колониестимулирующего фактора и тромбоцитарного фактора роста альфа и бета (PDGFR-α и PDGFR-β). Иматиниб также может ингибировать клеточные реакции, запускаемые активацией этих рецепторных тирозинкиназ.

Фармакодинамика

Иматиниб - ингибитор тирозинкиназы, который выраженно ингибирует BCR-ABL

тирозинкиназу *in vitro,* в клеточных культурах, а также *in vivo.* Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз BCR-ABL-положительных клеточных линий, а также незрелых лейкозных клеток пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph+ ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). *Ex vivo* в периферической крови и костном мозге иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-позитивные колонии клеток пациентов с ХМЛ. *In vivo* иматиниб демонстрирует противоопухолевую активность в монотерапии у животных с BCR-ABL-положительными опухолевыми клетками.

Иматиниб ингибирует рецепторные тирозинкиназы PDGF и фактора роста стволовых клеток, а также клеточные реакции, регулируемые этими факторами. *In vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), которые экспрессируют активирующую мутацию KIT. Определенную роль в патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, гиперэозинофильного синдрома (ГЭС) / хронического эозинофильного лейкоза (ХЭЛ), а также выбухающей дерматофибросаркомы играет конститутивная активация тирозинкиназы PDGF-рецептора или тирозинкиназы гена ABL вследствие встраивания/слияния с различными родственными белками или конститутивной выработки PDGF. Кроме того, конститутивная активация KIT или PDGFR также играет роль в патогенезе системного мастоцитоза (СМ). Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, являющуюся результатом нарушения регуляции киназной активности PDGFR, KIT и ABL. При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО отмечалось достоверное увеличение общей выживаемости пациентов (48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.).

Адъювантная терапия препаратом у пациентов с ГИСО в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89%, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 мес. иматиниб в сравнении с 20 мес. в группе плацебо). Адъювантная терапия препаратом у пациентов с ГИСО в течение 3 лет приводит к значительному увеличению общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования заболевания по сравнению с терапией в течение 1 года.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировали в первый день, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме крови на 7 или 28 день.

Абсорбция

После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98%. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) составляет 40-60%. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы.

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови (C_{max}) на 11%, AUC - на 7,4%) и уменьшение скорости всасывания (увеличение времени достижения C_{max} на 1,5 ч).

Распределение

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

Метаболизм

Иматиниб метаболизируется главным образом в печени с образованием основного метаболита (N-деметилированного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. *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.

Выведение

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

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

У пациентов старше 65 лет объем распределения увеличивается незначительно (на 12%). Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг – 11,8 л/ч, однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами несущественны и не требуют коррекции дозы.

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание иматиниба при приеме внутрь. AUC у пациентов данной группы в диапазоне

доз 260 и 340 мг/м^2 сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении значений $AUC_{(0-24)}$ на первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 340 мг/м^2 1 раз в сутки у детей и подростков отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph + ОЛЛ и др.), 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. Анализ подтвердил, что экспозиция иматиниба у детей при применении в диапазоне доз 260 (не выше 400 мг) и 340 мг/м^2 (не выше 600 мг) 1 раз в день сходна с таковой у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг один раз в день. У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

При применении иматиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой или средней степени (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Поскольку иматиниб выводится почками в незначительной степени, клиренс свободного иматиниба был одинаковым у здоровых добровольцев и пациентов с нарушением функции почек. Корреляции между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушения функции почек не выявлено.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph+ ХМЛ) у детей и взрослых.
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации или бластного криза у детей и взрослых.
- Впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме острый лимфобластный лейкоз (Ph+ ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в монотерапии.
- Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов у взрослых пациентов.
- Системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit мутации или с неизвестным c-Kit мутационным статусом.

- Гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGRF альфа-тирозинкиназой.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Адъювантная терапия у взрослых пациентов с ГИСО, позитивными по c-Kit (CD 117).
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):

- до 1-го года у пациентов с Ph+ ОЛЛ;
- до 2-х лет у пациентов с Ph+ ХМЛ;
- до 18 лет по остальным показаниям.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует с осторожностью применять препарат Гливек®:

- у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени;
- у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;
- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»*).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Данные исследований

В исследованиях эмбриофетального развития беременные крысы и кролики получали пероральные дозы препарата до 100 мг/кг/сут и 60 мг/кг/сут соответственно в течение периода органогенеза.

У крыс тератогенная доза составляла 100 мг/кг/сут (приблизительно равная максимально допустимой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела), количество плодов с энцефалоцеле и экзэнцефалией было выше, чем исторические

контрольные значения, и выявленные побочные эффекты были ассоциированы с отсутствием или недоразвитием костей черепа. Более низкие значения массы плода были ассоциированы с задержкой окостенения скелета.

У кроликов в дозах, в 1,5 раза превышающих максимально допустимую дозу для человека, равную 800 мг/сут, исходя из площади поверхности тела, никакого влияния на репродуктивные параметры в отношении мест имплантации, количества живых плодов, соотношения полов или веса плода не наблюдалось. Обследование плодов не выявило каких-либо морфологических изменений, связанных с применением препарата.

В исследованиях пре- и постнатального развития у крыс беременные самки получали пероральные дозы иматиниба во время периода гестации (органогенез) и лактации в дозах до 45 мг/кг/сут. У пяти животных было отмечено появление красных вагинальных выделений в группе, получавшей препарат в дозе 45 мг/кг/сут, на 14 или 15 дни гестации, значимость которых неизвестна, поскольку у всех самок рождалось жизнеспособное потомство, и ни у одной не было отмечено увеличенной постимплантационной гибели плодов. Другие побочные эффекты, отмеченные только при приеме препарата в дозе 45 мг/кг/сут (что примерно равно половине максимально допустимой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела), включали увеличение числа мертворожденного потомства и потомства, умирающего в период между 0 и 4 днями после родов. У потомства поколения F1 при том же уровне дозы наблюдалось снижение средней масса тела с момента рождения до момента умерщвления по окончанию исследования; несколько снижалось количество самцов, достигающих периода половозрелости. Иных значительных изменений в параметрах развития или поведения отмечено не было. На фертильности поколения F1 прием препарата никак не сказывался, однако в ходе исследования были отмечены репродуктивные побочные эффекты в дозе 45 мг/кг/сут, включая увеличение числа резорбций и уменьшение количества жизнеспособных плодов.

Доза препарата, не вызывающая видимых побочных эффектов, как для материнских животных, так и для поколения F1 составляла 15 мг/кг/сут.

Контрацепция

Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы (методы, при которых частота возникновения беременности не превышает 1% в год) контрацепции во время терапии препаратом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема препарата.

Беременность

Применение препарата во время беременности противопоказано. В исследованиях у

животных отмечалось, что применение препарата может оказывать эмбриональное воздействие. 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 препарат во время беременности. Результаты исследований на крысах показали, что иматиниб оказывал тератогенное воздействие в дозах, равных максимально допустимой рекомендуемой дозе для человека 800 мг/сут в пересчете на площадь поверхности тела.

Лактация

Как иматиниб, так и его активный метаболит могут выделяться с молоком человека. Отношение концентрации в молоке к концентрации в плазме 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 неизмененного 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 наличием вероятности развития серьезных побочных эффектов у ребенка, находящегося на грудном вскармливании, пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания во время терапии препаратом и в течение как минимум 15 дней после отмены приема препарата.

Влияние на фертильность

Исследования 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.

Способ применения и дозы

Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств.

Дозы 400 и 600 мг в сутки принимают 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 у пациентов с Ph+ ХМЛ, как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии, с целью выявления

субоптимального ответа на лечение, потери ответа, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного лекарственного взаимодействия. Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

При ХМЛ рекомендуемая доза препарата Гливек® зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе - 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз в сутки.

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы:

- с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания;
- с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе.

Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования *у детей старше 2-х лет* основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м^2. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

При Ph+ ОЛЛ рекомендуемая доза препарата Гливек® 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/м^2. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

У взрослых пациентов *с **рецидивирующим или рефрактерным Ph+ ОЛЛ*** рекомендованная доза составляет 600 мг/сут.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза препарата Гливек® составляет 400 мг в сутки.

При СМ при отсутствии D816V Kit мутации рекомендуемая доза препарата Гливек® составляет 400 мг в сутки.

При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза 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/сут.

При ГЭС и/или ХЭЛ у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При ***неоперабельных и/или метастатических злокачественных ГИСО*** рекомендуемая доза препарата Гливек® составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы препарата Гливек® с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Гливек® следует прекратить.

При применении препарата в качестве ***адъювантной терапии у пациентов с ГИСО*** рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При ***неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме*** рекомендуемая доза препарата Гливек® составляет 800 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с нарушением функции печени легкой, средней и тяжелой степеней тяжести препарат Гливек® следует применять в минимальной суточной дозе 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени.

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 Гливек® следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости препарата Гливек® 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 или 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 1,5×ВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5×ВГН.

Терапию препаратом Гливек® 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/м^2 до 260 мг/м^2 в сутки.

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

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/или ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза препарата Гливек® составляет 100 мг), в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1×10^9/л и/или количества тромбоцитов <50×10^9/л рекомендуется:

1. отменить препарат Гливек® до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5×10^9/л и тромбоцитов ≥75×10^9/л;
2. возобновить лечение препаратом Гливек® в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м^2), злокачественных ГИСО, миелодиспластических/ миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1×10^9/л и/или количества тромбоцитов <50×10^9/л рекомендуется:

1. отменить препарат Гливек® до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5×10^9/л и тромбоцитов ≥75×10^9/л;
2. возобновить лечение препаратом Гливек® в дозе, применяемой до прерывания терапии.
3. В случае повторного снижения количества нейтрофилов <1×10^9/л и/или количества тромбоцитов <50×10^9/л следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем

возобновить лечение препаратом Гливек® в уменьшенной дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м^2).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при *Ph+ ОЛЛ у* взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 600 мг, для детей - 340 мг/м^2) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <0,5×10^9/л и/или количества тромбоцитов <10×10^9/л после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. удостовериться, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата Гливек® до 400 мг (у детей – 260 мг/м^2);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м^2);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Гливек® до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1×10^9/л и тромбоцитов ≥20×10^9/л; затем возобновить лечение препаратом Гливек® в дозе 300 мг (у детей – 200 мг/м^2).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза препарата Гливек® 800 мг) в случае снижения абсолютного количества нейтрофилов <1×10^9/л и/или количества тромбоцитов <50×10^9/л рекомендуется:

1. отменить препарат Гливек® до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до ≥1,5×10^9/л и тромбоцитов ≥75×10^9/л;
2. возобновить лечение препаратом Гливек® в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения количества нейтрофилов менее 1×10^9/л и/или количества тромбоцитов менее 50×10^9/л следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Гливек® в уменьшенной дозе 400 мг.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Профиль безопасности препарата Гливек® 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, скелетно-мышечная боль, диарея, 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 препарата Гливек® 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 миелосупресии у пациентов с ХМЛ и желудочно-кишечных и внутриопухолевых кровотечениях у пациентов с солидными опухолями, что возможно обусловлено особенностями заболевания. Миелосупрессия, явления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных стромальных опухолей ЖКТ.

Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, более специфичны относительно показания к применению. Другими серьезными НЯ, отмеченными при применении иматиниба, которые возможно имеют причинно-следственную связь с препаратом, являются гепатотоксичность, острая почечная 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 отмены препарата в крайне редких случаях.

В ходе клинических исследований 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 частоты: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000), в том числе отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – опоясывающий герпес, герпес простой, назофарингит, пневмония[1], синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко – микоз.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия; часто – панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто - тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия; редко – гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия (ТМА).

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 боль[2]; часто – головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия; нечасто - мигрень, сомноленция, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт; редко – повышение внутричерепного давления, 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[3] сердечная недостаточность, отек легких; редко – аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот.

Нарушения со стороны сосудов: часто – «приливы»[4], кровоизлияние[4]; нечасто – артериальная гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - одышка, носовое кровотечение, кашель; нечасто – плевральный выпот[5], 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 животе[6]; часто - вздутие живота, метеоризм, гастро-эзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечное кровотечение[7], 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, желтуха; редко - печеночная недостаточность[9], некроз печени[9].

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, гиперпигментация/ гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь; редко – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический 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 костях[8]; часто - припухание суставов; нечасто - скованность мышц и суставов, редко - мышечная слабость, артрит.

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

Нарушения со стороны половых органов и грудных/молочных желез: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость; часто – слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь; нечасто – боль в груди, общее недомогание.

Лабораторные и инструментальные исследования: очень часто - увеличение массы тела; часто - снижение массы тела; нечасто – повышение концентрации креатинина в крови, повышение активности креатинфосфокиназы в крови, повышение активности щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы; 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 стромальными 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 (длительность наблюдения 1 год).

[4]«Приливы» наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечение

(гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечалось 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 с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).
[6/7]Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.
[8]Мышечно-скелетная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях, чаще отмечалась 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 препарата Гливек® в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НР, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 – <1/10), нечасто (≥1/1000 – <1/100), редко (≥1/10000 – <1/1000), очень редко (<1/10000), в том числе отдельные сообщения. 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.

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – кровоизлияние 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[1], интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: нечасто – паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли, перфорация ЖКТ[2]; редко – дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – ладонно-подошвенная эритродизестезия, **панникулит (включая эритему узловатую)***;* редко - лихеноидный кератоз, красный плоский лишай, пемфигус; очень редко - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла); частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и

системными симптомами (DRESS), псевдопорфирия.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – остеонекроз; редко - рабдомиолиз/миопатия; частота неизвестна – замедление роста у детей.

Нарушения со стороны половых органов и грудной/молочной железы: очень редко – кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

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

[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 нежелательных лекарственных реакций (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 Гливек® 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 такие явления, как панцитопения, лимфопения и угнетение 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 побочным эффектом 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 возникает периорбитальный отек, с несколько меньшей частотой – отек нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. Сочетанные побочные эффекты, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть квалифицированы как задержка жидкости и в некоторых случаях достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Та же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство пациентов с отеками и задержкой жидкости являлись лицами пожилого возраста (>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 её была незначительной, лечения не требовалось. Однако, в более редких тяжелых 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 для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость 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 проявлялось 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.

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. 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-ей или 4-ой степени выявлено у 19,1% и 15,5%, уменьшение содержания кальция в сыворотке крови 3-ей или 4-ей 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 ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдались у пациентов со злокачественными стромальными

опухолями ЖКТ. В случае метастазирующих злокачественных стромальных опухолей ЖКТ некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникала у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых ее причиной могут служить метастазы или 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

Отмечено влияние иматиниба на рост при применении препарата у детей, особенно в препубертатном периоде. Причинно-следственная 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) явления отмечались на фоне приема препарата Гливек®, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательных систем может усугублять тяжесть данных явлений.

Данные лабораторных тестов

Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ в клинических исследованиях отмечено развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при применении препарата в дозах ≥750 мг. Возникновение цитопении имело четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1{,}0\times10^9$/л) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $<50\times10^9$/л) 3-ей или 4-ой степени была в 4-6 раз выше в фазе бластного криза и фазе акселерации (59% к 64% и 44% к 63% для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с таковой у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (16,7% для нейтропении и 8,9% для тромбоцитопении). У пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе нейтропения 4-ой степени (абсолютное количество нейтрофилов

<0,5×10^9/л) и тромбоцитопения 4-ой степени(<10×10^9/л) отмечены у 3,6% и <1% пациентов соответственно. Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляла от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой препарата, в редких случаях приводя к полной отмене терапии препаратом. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности 3-ей и 4-ей степени у детей с ХМЛ была цитотоксичность, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, которые наиболее часто развивались в первые несколько месяцев терапии препаратом.

У пациентов с нерезектабельными или метастатическими злокачественными ГИСО анемия 3-ей и 4-ой степени отмечены у 5,4% и 0,7% пациентов соответственно, что могло быть связано с желудочно-кишечным или внутриопухолевым кровотечением у некоторых пациентов. Нейтропения 3-ей и 4-ой степени отмечена у 7,5% и 2,7% пациентов соответственно, тромбоцитопения 3 степени – у 0,7% пациентов. Не зарегистрировано тромбоцитопении 4 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 (<5%) и концентрации билирубина (<1%) тяжелой степени, которые успешно корректировались уменьшением дозы или временной отменой терапии (средняя продолжительность данных эпизодов составляла 1 неделю). Отмена лечения иматинибом в связи с патологическими изменениями лабораторных показателей функции печени потребовалась менее, чем 1% пациентов с ХМЛ. Повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови 3-ей и 4-ой степени у пациентов с ГИСО отмечено в 6,8% и 4,8% случаев. Увеличение концентрации билирубина отмечено в менее чем 3% случаев.

Зарегистрированы также случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Опыт применения препарата Гливек® в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались случаи передозировки препаратом. В целом исход случаев передозировки препаратом Гливек® был благоприятным (отмечалось улучшение

состояния пациентов).

Антидот к иматинибу не известен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Передозировка у взрослых

При приеме препарата Гливек® в дозе 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 препарата в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6-ти дней) отмечались слабость, миалгия, повышение в крови активности креатинфосфокиназы, концентрации билирубина, желудочно-кишечная боль.

При применении препарата Гливек® в дозе 6400 мг однократно (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение количества нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При приеме препарата в дозе 8-10 мг однократно отмечались рвота и желудочно-кишечная боль.

Передозировка у детей и подростков

При приеме препарата в дозе 400 мг однократно у 3-х летнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия. В другом случае при приеме препарата Гливек® в дозе 980 мг однократно у ребенка в возрасте 3-х лет наблюдались снижение числа лейкоцитов и диарея.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

При одновременном применении препарата Гливек® 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, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при одновременном применении препарата Гливек® с препаратами - ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов зверобоя продырявленного, противоэпилептических препаратов: карбамазепина, окскарбазепина,

фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного применения иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Гливек® и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин).

Препарат Гливек® 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 изофермент CYP2C9 и изофермент CYP2C19 *in vitr*o.

При одновременном применении препарата Гливек® 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 препарата Гливек®. 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 нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента

CYP2D6, отмечается умеренное замедление метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением C_{max} 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 препарата Гливек® (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 после тиреоидэктомии, получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его концентрации в плазме крови при одновременном применении с иматинибом.

Отмечены сообщения о развитии поражения печени при одновременном применении иматиниба и аспарагиназы.

Особые указания

Лечение препаратом Гливек® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

При обращении с препаратом следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата. После растворения содержимого капсулы следует немедленно вымыть руки.

Дети и подростки

Опыт лечения препаратом Гливек® детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения препарата по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет, опыт применения препарата у детей с ОЛЛ младше одного года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия препарата Гливек® на рост у детей неизвестны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих препарат Гливек®.

Задержка жидкости

В связи с тем, что при применении препарата Гливек® примерно у 2,5% пациентов с вновь диагностированным ХМЛ отмечалась выраженная задержка жидкости, рекомендуется

регулярно контролировать массу тела. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию препаратом Гливек® 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. При применении препарата отмечалась смерть пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, застойной сердечной и почечной недостаточностью.

Контроль лабораторных показателей

Гематологические показатели

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 временном приостановлении терапии или уменьшении дозы препарата.

Функция печени

При применении препарата Гливек® рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность «печеночных» ферментов.

Нарушение функции почек

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не имеет значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушением функции почек экспозиция иматиниба в плазме крови выше по сравнению с пациентами без таковых нарушений, что возможно связано с увеличением концентрации кислых альфа-гликопротеинов (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 <20 мл/мин) степени тяжести. Тем не менее, при непереносимости у пациентов данной категории начальную дозу препарата следует снизить.

Длительное применение препарата Гливек® может быть ассоциировано с клинически

значимым снижением функции почек. Перед началом терапии препаратом следует оценить функцию почек и тщательно контролировать ее во время терапии, уделяя особое внимание пациентам, имеющим факторы риска развития нарушения функции почек. В случае выявления нарушения функции почек, следует начать соответствующее лечение.

Гипотиреоз

Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения препарата Гливек® у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью

Следует обеспечить тщательное наблюдение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой 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 глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Гливек®.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в сыворотке крови. При выявлении отклонений от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

Кровотечение из органов ЖКТ

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО в клинических исследованиях 3 фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9% случаев; в исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 пациентов (5,4%), кровотечения из опухолевых очагов – у 4 пациентов (2,7%).

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.

Синдром лизиса опухоли

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата Гливек® следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты.

Реактивация вируса гепатита В

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как иматиниб. В некоторых случаях при применении препаратов данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или 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 (в т.ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как в случае перед началом терапии препаратом, так и пациентов, получающих терапию препаратом в настоящее время. 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.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

Применение ингибиторов BCR-ABL-тирозинкиназы было ассоциировано с развитием ТМА, включая отдельные сообщения на фоне проводимой терапии 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-ADAMTS13 антител одновременно с низкой активностью ADAMTS13 в плазме крови терапию иматинибом возобновлять не следует.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, получающим Гливек®, 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.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 100 мг.

По 12 капсул в блистере из ПВХ/ПЭ/ПВДХ или ПВХ. 2, 3, 4, 8, 10, 15 блистеров вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре не выше 30°С.

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель (все стадии производства)

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru