

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

### ІМАТИНІБ (IMATINIB)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* imatinib;

1 капсула містить 100 мг або 400 мг іматинібу у формі мезилату;

*допоміжні речовини:* лактоза моногідрат, кросповідон (тип А), магнію стеарат;

оболонки капсули для 100 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172);

оболонки капсули для 400 мг: титану діоксид (Е 171), желатин, заліза оксид чорний (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

#### **Лікарська форма.** Капсули.

*Основні фізико-хімічні властивості:* гранулят від білого до майже білого кольору у твердій желатиновій капсулі. Для дозування 100 мг колір корпусу та кришки капсули оранжевий. Для дозування 400 мг колір корпусу та кришки капсули карамельний.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Інгібітори протеїнкінази. Код АТХ L01X E01.

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.* Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який сильно пригнічує тирозинкіназу bcr-abl *in vitro*, на клітинному та *in vivo* рівнях. Ця сполука вибірково пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у позитивних bcr-abl клітинних лініях, а також у щойно уражених лейкомічних клітинах у пацієнтів з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми при хронічному позитивному мієлолейкозі (Rh<sup>+</sup>) та з гострою лімфобластною лейкемією. *In vivo* сполука виявляє протипухлинну активність при монотерапії на моделі bcr-abl-позитивних клітин пухлини у тварин.

Крім того, іматиніб є сильним інгібітором рецептора тирозинкінази відносно тромбоцитарного фактора росту (ТФР) і фактора ембріональної клітини (ФЕК), c-Kit і пригнічує ТФР- та ФЕК-опосередковані зміни з боку клітин. *In vitro* іматиніб пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у клітинах шлунково-кишкової стромальної пухлини (ГІСТ), що виражається в активації мутації *kit*.

Конститутивна активація рецептора ТФР або bcr-abl протеїнтирозинкінази є результатом інтеграції з різноманітними білками або стимуляції синтезу ТФР, що були залучені у патогенез MDS/MPD (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних) захворювань, ГЕС/ХЕЛ (гіперезинофільного синдрому/хронічної еозинофільної лейкемії) і DFSP (випираючих дерматофібросарком). Іматиніб інгібує сигнал до проліферації клітин, що супроводжують дезактивованій ТФР та діяльність bcr-abl тирозинкінази.

Ефективність препарату іматиніб базується на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді на лікування та тривалості життя без прогресування хвороби при ХМЛ, на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді при Ph<sup>+</sup> ГЛЛІ, MDS/MPD та на об'єктивних відповідях при ГІСТ та DFSP.

*Фармакокінетика.* Дія препарату була вивчена при введенні в діапазоні доз від 25 до 1000 мг. Фармакокінетичні профілі у плазмі аналізувалися в 1 день, а також на 7 день або на 28 день, коли було досягнуто рівноважних концентрацій у плазмі крові.

**Всмоктування.** Середня абсолютна біодоступність препарату становить 98 %. У пацієнтів спостерігалась виражена варіабельність рівня AUC іматинібу в плазмі крові після перорального прийому препарату. Якщо препарат приймався разом із їжею з високим вмістом жиру, рівень всмоктування іматинібу мінімально зменшувався (зменшення на 11 %  $C_{max}$  та подовження  $t_{max}$  на 1,5 години) із незначним зменшенням AUC (7,4 %) порівняно із станом натще. Вплив раніше перенесеного хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракту на всмоктування препарату не вивчався.

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

**Метаболізм.** Основним циркулюючим метаболітом у людей є N-деметильоване похідне піперазину, що демонструє *in vitro* потужність, близьку до потужності вихідної речовини. Плазмова AUC для цього метаболіту становить тільки 16 % AUC для іматинібу. Зв'язування з білками плазми крові N-деметильованого метаболіту є близьким до зв'язування вихідної сполуки.

Іматиніб та N-деметильований метаболіт разом становлять приблизно 65 % циркулюючої радіоактивності ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Решту циркулюючої радіоактивності утворюють численні другорядні метаболіти.

Результати *in vitro* досліджень свідчать, що CYP3A4 є основним людським ферментом P450, який каталізує біотрансформацію іматинібу. На панелі потенційно взаємодіючих лікарських засобів (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, гідроксисечовина, норфлуксацин, пеніцилін V) показано, що тільки еритроміцин ( $IC_{50}$  50 мкмоль) та флуконазол ( $IC_{50}$  118 мкмоль) гальмують метаболізм іматинібу, що може мати клінічне значення.

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

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

#### *Плазмова фармакокінетика*

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

#### *Фармакокінетика у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами*

У пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами експозиція у рівноважному стані була у 1,5 раза вищою, ніж у пацієнтів з ХМЛ при застосуванні такого ж дозування (400 мг на добу). На основі даних попереднього популяційного фармакокінетичного аналізу для пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами було знайдено три перемінних (альбумін, лейкоцити та білірубін), які мали статистично значущий взаємозв'язок з фармакокінетикою іматинібу. Зменшення рівня альбуміну зумовлювало зменшення кліренсу ( $CL/f$ ); вищий рівень лейкоцитів призводив до зменшення  $CL/f$ . Однак цей взаємозв'язок не був достатньо

вираженим, щоб вимагати корекції дозування. У цієї категорії пацієнтів наявність метастазів у печінку, ймовірно, може призводити до печінкової недостатності та зниження метаболізму.

#### *Фармакокінетика в популяціях*

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу даних щодо пацієнтів з ХМЛ показали незначний вплив віку на об'єм розподілу (збільшення на 12 % у пацієнтів віком > 65 років). Така зміна не вважається клінічно значимою. Вплив маси тіла на кліренс іматинібу є таким, що для пацієнтів з масою тіла 50 кг очікується середній кліренс 8,5 л/год, тоді як для пацієнтів з масою тіла 100 кг кліренс зростатиме до 11,8 л/год. Такі зміни не вважаються достатніми, щоб вимагати корекції дози на основі маси тіла в кілограмах. Впливу статі пацієнта на кінетику іматинібу не виявлено.

#### *Фармакокінетика у дітей*

Як і в дорослих пацієнтів, іматиніб швидко всмоктувався після перорального прийому у педіатричних пацієнтів у дослідженнях фази I та фази II. При введенні дітям 260 та 340 мг/м<sup>2</sup>/добу досягалась така ж експозиція, як відповідно при дозах 400 мг та 600 мг у дорослих пацієнтів. Порівняння AUC<sub>(0-24)</sub> на день 8 та в день 1 при застосуванні дози 340 мг/м<sup>2</sup>/добу виявило 1,7-разове накопичення після повторного прийому один раз на добу.

#### *Порушення функції органів*

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

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

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### **Лікування:**

- пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною (Ph+) (з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми (bcr-abl)) хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія терапії;
- пацієнтів (дорослих та дітей) з (Ph+ ХМЛ) у хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном альфа або у прогресуючій фазі, або у фазі бластної кризи захворювання;
- дорослих пацієнтів, у складі хіміотерапії, з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ ГЛЛ) з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми;
- дорослих пацієнтів, як монотерапія, з гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ ГЛЛ) у стадії рецидиву або яка важко піддається лікуванню;
- дорослих пацієнтів з мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (MDS/MPD), пов'язаними з перебудовою гена тромбоцитарного фактора росту (ТФР);
- дорослих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перебудовою генів FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ;
- дорослих пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними і/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСТ);
- ад'ювантна терапія дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСТ) після резекції. Пацієнти, у яких існує низький чи мінімальний ризик, можуть не отримувати ад'ювантну терапію;

– лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною випираючою дерматофібросаркомою, (dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)), та у дорослих пацієнтів з рецидивуючою і/або метастатичною дерматофібросаркомою (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом.

Ефект від застосування препарату іматиніб при трансплантації кісткового мозку недостатньо вивчений.

### ***Протипоказання.***

Гіперчутливість до активної речовини або будь-якого іншого компонента препарату.

### ***Особливі заходи безпеки.***

Оскільки є дані щодо репродуктивної токсичності препарату і потенційного ризику для фертильності людини, жінкам репродуктивного віку, які відкривають капсули, слід бути обережними для запобігання контакту препарату зі шкірою та слизовими оболонками. Після розкриття капсули руки необхідно негайно вимити.

Будь-який невикористаний продукт або матеріали необхідно знищити відповідно до місцевих вимог.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

*Лікарські засоби, які можуть підвищувати концентрацію іматинібу у плазмі крові*

Речовини, що інгібують активність ізоферменту CYP3A4 системи цитохрому P450 (наприклад кетоконазол, інтраконазол, еритроміцин, кларитроміцин), можуть знижувати метаболізм і підвищувати концентрацію іматинібу. Відзначалося значне підвищення концентрації іматинібу (середнє значення  $C_{max}$  і AUC іматинібу підвищувалося на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців, коли препарат призначали одночасно з разовою дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід бути обережними при призначенні препарату іматиніб одночасно з інгібіторами CYP3A4.

*Лікарські засоби, які можуть знижувати концентрацію іматинібу у плазмі крові*

Речовини, що є індукторами активності CYP3A4, можуть збільшувати метаболізм і знижувати концентрацію іматинібу у плазмі. Одночасно призначені лікарські засоби, які індують CYP3A4 (наприклад дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон, *Hypericum perforatum*, який відомий також під назвою звіробій звичайний), можуть значно знижувати концентрацію препарату ІМАТИНІБ, що підвищує ризик неефективності лікування. Попереднє призначення багаторазових доз рифампіцину по 600 мг з подальшим разовим призначенням іматинібу у дозі 400 мг призвело до зниження  $C_{max}$  і  $AUC_{(0-\infty)}$  щонайменше на 54 % і 74 % відповідно, порівняно з відповідними показниками при режимі без лікування рифампіцином. Подібні результати спостерігались у пацієнтів зі злоякісними пухлинами – гліомами, які приймали іматиніб одночасно з ензиміндукуючими протиепілептичними засобами (EIAEDs), такими як карбамазепін, окскарбазепін і фенітоїн. AUC іматинібу у плазмі крові знижувалося на 73 % порівняно з таким у пацієнтів, що не приймали ензиміндукуючих протиепілептичних препаратів. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

*Препарати, концентрація яких у плазмі може змінюватись при застосуванні препарату іматиніб:*

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

Іматиніб може підвищувати концентрацію в плазмі крові інших препаратів, що метаболізуються CYP3A4 (такі як триазолобензодіазепіни, дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів, певні інгібітори HMG-CoA-редуктази, зокрема як статини та ін.).

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

*In vitro* іматиніб інгібує активність ізоензиму СYP2D6 цитохрому Р450 при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність СYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу виявляє інгібуючий вплив на СYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу з підвищенням  $C_{max}$  і АUC метопрололу приблизно на 23 % (90 % ДІ [1,16-1,30]). Корекція дози, очевидно, не потрібна при одночасному введенні іматинібу та субстратів СYP2D6, проте рекомендується обережність відносно субстратів СYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, таких як метопролол. Для пацієнтів, які застосовують метопролол, слід розглянути питання щодо клінічного моніторингу.

*In vitro* іматиніб інгібує О-глюкуронидацію парацетамолу (Кі значення 58,5 мкмоль/л). Таке гальмування не спостерігалось *in vivo* після введення 400 мг Іматинібта 1000 мг парацетамолу. Високі дози Іматинібу та парацетамолу не вивчались.

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

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які приймають левотироксин, плазмова експозиція левотироксину може знижуватись при одночасному застосуванні ІМАТИНІБ. У таких випадках рекомендується обережність. Однак механізм виявленої взаємодії на даний час невідомий.

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

### **Особливості застосування.**

У дорослих та дітей ефективність препарату ІМАТИНІБ оцінюється на основі даних щодо частоти загальної гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживаності без прогресування при ХМЛ, частоти гематологічної та цитогенетичної відповіді при Rh+ ГЛЛ, MDS/MPD, частоти гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ та частоти об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними злоякісними стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту та випираючою дерматофібросаркомою, а також виживаності без прогресування при ад'ювантному лікуванні пацієнтів зі злоякісними стромальними шлунково-кишковими пухлинами. Досвід застосування препарату ІМАТИНІБ пацієнтам з MDS/MPD, асоційованими з реаранжуванням гена PDGFR, дуже обмежений. За винятком вперше діагностованої ХМЛ у хронічній фазі, контрольованих досліджень, що доводили б клінічну користь або збільшення виживаності, при цих захворюваннях не проводилось.

*ІМАТИНІБ* слід приймати під час їди, запиваючи 1 склянкою води, щоб звести до мінімуму ризик ураження травного тракту.

Якщо ІМАТИНІБ призначають з іншими препаратами, які індукують СYP3A4 (такими як дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал або *Hypericum perforatum*, відомий також під назвою звіробій звичайний), це може значно зменшити дію препарату, потенційно збільшуючи ризик зниження ефективності лікування, також має значення потенційний ризик виникнення взаємодій між лікарськими засобами. Таким чином, одночасного застосування сильних індукторів СYP3A4 та іматинібу слід уникати.

З обережністю слід застосовувати Іматиніб медак з кетоконазолом або іншими сильними інгібіторами СYP3A4, субстратами СYP3A4 з вузьким терапевтичним профілем (наприклад з циклоспорином або пімозидом, такролімусом, сиролімусом, ерготаміном, дієрготаміном, фентанілом, алфентанілом, терфенадином, бортезомібом, доцетакселом, хінідином) або

субстратами СУР2С9 з вузьким терапевтичним профілем (наприклад з варфарином та іншими похідними кумарину).

#### Гіпотиреоз

Були зареєстровані клінічні випадки гіпотиреозу у пацієнтів після тиреоїдектомії, які під час лікування Іматинібом отримували замісну терапію левотироксином. У таких пацієнтів слід ретельно контролювати рівень тиреотропного гормону (ТТГ).

#### Гепатотоксичність.

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

Спостерігалось ушкодження печінки, включаючи печінкову недостатність та некроз печінки.

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

#### Затримка рідини

Про випадки вираженої затримки рідини (плевральний випіт, набряк, набряк легенів, асцит) повідомлялося приблизно у 2,5 % пацієнтів з уперше виявленою ХМЛ, які застосували ІМАТИНІБ . Тому рекомендується регулярно перевіряти масу тіла пацієнтів. У разі раптового швидкого збільшення маси тіла слід провести ретельне обстеження пацієнта і при необхідності призначити відповідні підтримуючі та терапевтичні заходи. У ході клінічних досліджень спостерігалось кілька таких випадків у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з серцево-судинними хворобами в анамнезі. Тому слід з обережністю застосовувати препарат таким пацієнтам.

#### Пацієнти із серцевими захворюваннями

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

У хворих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) спостерігались поодинокі випадки кардіогенного шоку/лівошлуночкової дисфункції, які були пов'язані з терапією Іматинібом. Ці явища були оборотними при застосуванні системних стероїдів, засобів підтримки кровообігу і тимчасового припинення застосування іматинібу. Оскільки при лікуванні препаратом спостерігались випадки серцевих побічних реакцій, перед початком терапії пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ необхідно ретельно оцінити співвідношення користь/ризик до початку лікування.

Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання з перебудовою генів PDGFR, можливо, були пов'язані з високим рівнем еозинофілів. Тому для пацієнтів з ГЕС та хронічним еозинофільним лейкозом і для пацієнтів з MDS/MPD, пов'язаних з високим рівнем еозинофілів, перед призначенням препарату потрібно провести оцінку стану пацієнта кардіологом, зняти ЕКГ та визначити рівень тропоніну у сироватці. Якщо будь-який з цих параметрів виходить за межі норми, на початку терапії препаратом необхідно розглянути можливість огляду кардіологом та профілактичного застосування системних стероїдів (1-2 мг/кг) протягом 1-2 тижнів як супутньої з іматинібом терапії.

#### Гастроінтестинальні геморагії

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

### Синдром лізису пухлини

У зв'язку із можливим розвитком лізису пухлини рекомендується перед початком терапії препаратом провести корекцію клінічно вираженої дегідратації та високих рівнів сечової кислоти до початку терапії.

### Лабораторні тести

Під час терапії Іматинібом необхідно регулярно робити розгорнутий аналіз крові. Лікування препаратом ІМАТИНІБ пацієнтів з хронічним мієлолейкозом пов'язане з розвитком нейтропенії або тромбоцитопенії. Однак виникнення цих видів цитопенії залежить від стадії захворювання, в якій проводиться лікування, і частіше зустрічається у пацієнтів з ХМЛ у прогресуючій фазі або фазі бластної кризи порівняно з пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. Лікування Іматинібом у разі виникнення нейтропенії і тромбоцитопенії можна припинити або зменшити дозу (дивись розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

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

### Діти

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

### Лактоза

ІМАТИНІБ містить лактозу. Пацієнти з рідкісною успадкованою непереносимістю галактози, пацієнти з дефіцитом лактази Лаппа або з порушенням всмоктування глюкози-галактози не повинні приймати ці ліки.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### *Вагітність.*

Немає відповідних даних щодо застосування препарату ІМАТИНІБ вагітним жінкам. Однак дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, але потенційний ризик для плода невідомий. ІМАТИНІБ не слід застосовувати під час вагітності, за винятком життєвих показань. У разі необхідності застосування під час вагітності пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик для плода.

Жінкам репродуктивного віку рекомендується застосовувати ефективні протизаплідні засоби під час лікування препаратом.

### *Період годування груддю.*

Існує обмежена інформація про те, що ІМАТИНІБ може проникати у грудне молоко людини. Дослідження у 2 випадках застосування препарату ІМАТИНІБ при годуванні груддю показали, що препарат або його метаболіти можуть потрапляти у грудне молоко. Відношення між концентрацією препарату у плазмі крові та грудному молоці, досліджене у однієї пацієнтки, дорівнювало 0,5 для іматинібу та 0,9 для метаболіту, що свідчить про більш виражений розподіл метаболіту у молоко. Беручи до уваги об'єднану концентрацію іматинібу та метаболіту і максимальне добове споживання молока немовлям, загальна експозиція мала б бути низькою (приблизно 10 % терапевтичної дози). Тому жінкам, які приймають ІМАТИНІБ, необхідно припинити годування груддю.

*Фертильність.* У ході доклінічних досліджень фертильність самців і самок тварин не порушувалася. Дослідження за участю пацієнтів, які отримують ІМАТИНІБ для вивчення впливу препарату на фертильність і гаметогенез, не проводились. Якщо для пацієнта є

актуальним питання впливу препарату ІМАТИНІБ на фертильність, то йому слід проконсультуватися з лікарем.

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

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

### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію призначає лікар, який має досвід лікування пацієнтів зі злоякісними гематологічними захворюваннями та злоякісними пухлинами, залежно від нозології.

Препарат слід приймати перорально під час їди, запиваючи великою кількістю води для мінімізації ризику гастроінтестинальних ускладнень. Препарат у дозах 400 – 600 мг застосовують 1 раз на добу, тоді як препарат у добовій дозі 800 мг слід застосовувати по 400 мг 2 рази на добу, вранці і ввечері.

Для пацієнтів (у т.ч. дітей), які не можуть ковтнути капсулу, її вміст можна розчинити у 1 склянці води або яблучного соку. Після розкриття капсули руки необхідно негайно вимити.

*Дозування при ХМЛ у дорослих пацієнтів.*

Рекомендована доза Іматинібу для пацієнтів з хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ) у хронічній фазі становить 400 мг/добу та для пацієнтів у фазі бластної кризи та прогресуючій фазі – 600 мг/добу.

Хронічна фаза ХМЛ визначається за такими критеріями: бластів < 15 % у крові та кістковому мозку, базофілів у периферичній крові < 20 %, тромбоцитів > 100 x 10<sup>9</sup>/л.

Прогресуюча фаза визначається наявністю будь-якого з таких показників: бластів ≥ 15 % але < 30 % у крові та кістковому мозку, бластів та промієлоцитів ≥ 30 % у крові або у кістковому мозку (за умови, що бластів < 30 %), базофілів у периферичній крові ≥ 20 %, тромбоцитів < 100 x 10<sup>9</sup>/л незалежно від лікування.

Фаза бластної кризи визначається кількістю бластів ≥ 30 % у крові або в кістковому мозку або за наявністю екстремедулярних проявів захворювання, крім гепатоспленомегалії.

Лікування повинно тривати, поки є прогресування захворювання. Ефект від припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не вивчений.

Питання про підвищення дози з 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів з хронічною фазою захворювання або з 600 мг до максимальної дози 800 мг (призначають по 400 мг двічі на добу) для пацієнтів із захворюванням у прогресуючій фазі або у фазі бластної кризи може розглядатись за умови відсутності тяжких небажаних побічних реакцій та тяжкої не пов'язаної з лейкемією нейтропенії або тромбоцитопенії у таких ситуаціях: прогресування захворювання (в будь-який час); відсутність задовільної гематологічної відповіді після принаймні 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищеної частоти небажаних реакцій при застосуванні вищих доз.

*Дозування при Ph+ ГЛЛ.*

Рекомендована доза препарату для пацієнтів з Ph+ ГЛЛ становить 600 мг/добу. Терапію при цьому захворюванні слід проводити під наглядом експерта в галузі гематології впродовж усіх етапів лікування.

Схема лікування: ІМАТИНІБ ефективний та безпечний у дозі 600 мг/добу у комбінації з хіміотерапією у фазі індукції, консолідації, при підтримуючій фазі хіміотерапії для дорослих пацієнтів із вперше діагностованою Ph+ ГЛЛ. Тривалість лікування може змінюватися залежно від обраної програми лікування, але в більшості випадків тривалий прийом Іматинібу мав більш виражений результат.



У дорослих пацієнтів з рецидивуючою або рефрактерною Ph+ ГЛЛ монотерапія у дозі 600 мг/добу є безпечною та ефективною та може тривати, доки захворювання не почне прогресувати.

*Дозування при мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях (MDS/MPD).*

Рекомендована доза Іматинібу для пацієнтів з мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (MDS/MPD) становить 400 мг/добу. Тривалість лікування: на даний час є дані щодо одного завершеного дослідження; лікування іматинібом продовжувалось до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні – 60 місяців).

*Дозування при ГЕС/ХЕЛ.*

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

Збільшення дози зі 100 мг до 400 мг можна розглядати для пацієнтів, у яких не спостерігаються побічні реакції, і якщо відповідь на лікування недостатньо ефективна.

Лікування може тривати, поки спостерігається покращення стану пацієнта.

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

Рекомендована доза Іматиніб для пацієнтів з неоперабельною і/або метастатичною злоякісною стромальною пухлиною органів травного тракту становить 400 мг/добу.

Питання про збільшення дози із 400 мг до 600 мг або 800 мг можна розглядати для пацієнтів, у яких не спостерігається побічних реакцій, і якщо відповідь на лікування низькими дозами недостатня.

Тривалість лікування пацієнтів зі злоякісними пухлинами строми органів травного тракту слід продовжувати до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 7 місяців (від 7 днів до 13 місяців). Ефект припинення лікування після досягнення відповіді не вивчався.

Рекомендована доза препарату ІМАТИНІБ для ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів при резекції ГІСТ становить 400 мг/добу. Оптимальна тривалість лікування не встановлена. Тривалість лікування в ході клінічних досліджень, що проводились з метою обґрунтування застосування препарату при цьому показанні, становила 36 місяців.

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

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

*Корекція дози при появі побічних реакцій.*

*Негематологічні побічні реакції.*

Якщо при застосуванні препарату ІМАТИНІБ з'являються важкі негематологічні побічні реакції, лікування слід припинити до з'ясування причин виникнення реакцій та покращення стану пацієнта. Лікування можна поновити після з'ясування та усунення причин, які спровокували виникнення побічних реакцій.

При рівні білірубіну, більш ніж у 3 рази вищому за верхню межу норми, або підвищенні рівня печінкових трансаміназ більш ніж у 5 разів за верхню межу норми, слід припинити застосування Іматиніб до зниження рівня білірубіну < 1,5 раза за верхню межу норми, а рівня трансаміназ до < 2,5 раза за верхню межу норми, після цього лікування можна продовжити у знижених добових дозах. Дорослим пацієнтам дозу необхідно зменшити з 400 мг до 300 мг або з 600 мг до 400 мг, або з 800 мг до 600 мг, дітям - з 340 мг/м<sup>2</sup> до 260 мг/м<sup>2</sup> на добу.

*Гематологічні побічні реакції.*

При розвитку вираженої нейтропенії і тромбоцитопенії рекомендовано знизити дозу препарату або припинити лікування, як вказано в нижченаведеній таблиці (див. табл. 1):

Таблиця 1

ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Припинити застосування ІМАТИНІБ доти, доки АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ . 2. Продовжити лікування такою ж дозою ІМАТИНІБ, як до виникнення реакції.
Хронічна фаза ХМЛ, MDS/MPD і ГІСТ (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (у дозі 400 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Припинити застосування ІМАТИНІБ доти, доки АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ . 2. Продовжити лікування такою ж дозою ІМАТИНІБ, як до виникнення реакції. 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ повторити крок 1 та продовжити застосування Іматинібу дозі 300 мг.
Хронічна фаза ХМЛ у дітей (доза до 340 мг/м <sup>2</sup> )	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$	1. Припинити застосування Іматинібу Медак, доки АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцити $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ . 2. Продовжити лікування такою ж дозою Іматинібу, як до виникнення реакції. 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$ , повторити крок 1 та продовжити застосування Іматинібу дозі, зменшеній до 260 мг/м <sup>2</sup> .
Фаза прогресування та бластної кризи при ХМЛ, та Ph <sup>+</sup> ГЛЛ (початкова доза 600 мг)	АКН <sup>a</sup> $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ і/або тромбоцити $< 10 \times 10^9/\text{л}$	1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (пункція або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу Іматиніб до 400 мг. 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшити дозу до 300 мг. 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів та все ще не пов'язана з лейкемією, слід припинити застосування Іматиніб до АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ , потім продовжити лікування дозою 300 мг.
Прогресуюча фаза ХМЛ та бластна криза у дітей (початкова доза 340 мг/м <sup>2</sup> )	АКН <sup>a</sup> $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ і/або кількість тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$	1. Перевірити, чи пов'язана цитопенія з лейкемією (пункція або біопсія кісткового мозку). 2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу

		Іматинібдо 260 мг/м <sup>2</sup> . 3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, зменшуємо дозу до 200 мг/м <sup>2</sup> . 4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів та все ще не пов'язана з лейкемією, слід припинити застосування Іматинібдо АКН $\geq 1 \times 10^9$ /л і тромбоцитів $\geq 20 \times 10^9$ /л, потім продовжити лікування дозою 200 мг/м <sup>2</sup> .
Неоперабельна випираюча дерматофібросаркома (dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP)) та у дорослих пацієнтів рецидивуюча та/або метастатична дерматофібросаркома (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом (при дозі 800 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л і/або тромбоцити $< 50 \times 10^9$ /л	1. Припинити застосування Іматинібдо АКН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Поновити лікування Іматинібом у дозі 600 мг. 3. У разі рецидиву АКН $< 1 \times 10^9$ /л і/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9$ /л, повторити крок 1 та поновити застосування Іматинібду дозі 400 мг.
АКН – абсолютна кількість нейтрофілів <sup>a</sup> результат після одного місяця лікування		

Окремі групи пацієнтів.

*Печінкова недостатність.*

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

Класифікація печінкової недостатності

Таблиця 2

Печінкова недостатність	Печінкові функціональні тести
Легка	Загальний білірубін $1,5 \text{ VMH}$ АСТ $> \text{VMH}$ (може бути нормальною або $< \text{VMH}$ , якщо загальний білірубін $> \text{VMH}$ )
Помірна	Загальний білірубін $> 1,5\text{--}3,0 \text{ VMH}$ АСТ - будь-яке значення
Тяжка	Загальний білірубін $> 3\text{--}10 \text{ VMH}$ АСТ - будь-яке значення

VMH – верхня межа норми

АСТ – аспартатамінотрансфераза

*Ниркова недостатність.*

Іматиніб та його метаболіти виводяться нирками в незначній кількості. Оскільки нирковий кліренс іматинібду незначний, у пацієнтів з порушенням функції нирок зниження кліренсу препарату у незміненому вигляді не спостерігається. Пацієнтам з легкою і помірною нирковою недостатністю (кліренс креатиніну 20-59 мл/хв) необхідно як початкову дозу застосовувати

мінімальну ефективну дозу 400 мг на добу. Існує дуже обмежений досвід лікування пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатинину <20 мл/хв), або тих, кому проводять діаліз. Лікування таких пацієнтів також розпочинають з мінімальної ефективної дози 400 мг на добу. Однак при тяжкій нирковій недостатності рекомендується ретельний нагляд за пацієнтом. Якщо схема лікування допускає, дозу можна зменшити при непереносимості препарату або підвищити при недостатній ефективності.

#### *Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку фармакокінетика Іматинібне досліджувалася. У ході клінічних досліджень, які включали понад 20 % пацієнтів віком від 65 років, відмінностей у фармакокінетиці препарату, пов'язаних з віком, не спостерігалось. Тому спеціальні рекомендації щодо дозування препарату в пацієнтів літнього віку відсутні.

#### *Діти.*

Немає досвіду лікування дітей з ХМЛ віком до 2 років. Існує обмежений досвід лікування дітей з Ph+ ГЛЛ та дуже обмежений досвід лікування дітей з MDS/MPD і DFSP. Немає досвіду лікування дітей та підлітків з ГІСТ і ГЕС/ХЕЛ.

Дозування для дітей розраховується на основі визначення площі поверхні тіла (мг/м<sup>2</sup>). Для дітей з хронічною фазою ХМЛ та прогресуючою фазою рекомендована доза становить 340 мг/м<sup>2</sup> на добу (не перевищуючи максимальну добову дозу 800 мг). Препарат можна призначати один раз на добу або добову дозу можна розподілити на 2 прийоми – вранці та ввечері. Рекомендована доза базується на дослідженнях, проведених за участі невеликої кількості педіатричних пацієнтів.

Питання щодо збільшення дози із 340 мг/м<sup>2</sup> до 570 мг/м<sup>2</sup> (не перевищувати загальну дозу 800 мг) для дітей можна розглядати за умови відсутності тяжких небажаних побічних реакцій та тяжкої не пов'язаної з лейкомією нейтропенії або тромбоцитопенії у таких ситуаціях: прогресування захворювання (в будь-який час); відсутність задовільної гематологічної відповіді після принаймні 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування або втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищеної частоти небажаних реакцій при застосуванні вищих доз.

#### ***Передозування.***

Інформація про випадки перевищення терапевтичних доз обмежена. У разі передозування хворого потрібно обстежити та лікувати симптоматично, проводити підтримуючу терапію. Загалом результати таких випадків описані як покращення або зникнення симптомів. Повідомлялося про нижчезазначені явища при різних діапазонах доз.

#### *Передозування у дорослих.*

У хворих, які отримали дозу від 1200 мг до 1600 мг (тривалість застосування коливалася від 1 до 10 днів), спостерігалися нудота, блювання, діарея, висипання, еритема, набряк, припухлість, підвищена втомлюваність, м'язові спазми, тромбоцитопенія, панцитопенія, біль у животі, головний біль, зниження апетиту.

У хворих, які застосували дозу від 1800 мг до 3200 мг (до 3200 мг кожен день протягом 6 днів): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, підвищення рівня білірубину, гастроінтестинальний біль.

У хворих, які застосували дозу 6400 мг (одноразово), повідомлялося про один випадок, при якому у пацієнта спостерігалися нудота, блювання, біль у животі, пірексія, набряк обличчя, зменшення кількості нейтрофілів, підвищення рівня трансаміназ.

У хворих, які застосували дозу від 8 г до 10 г (одноразово), повідомлялося про блювання та гастроінтестинальний біль.

#### *Передозування у дітей.*

У хворого хлопчика 3-х років, який прийняв дозу 400 мг, спостерігалися нудота, блювання, діарея та анорексія, у іншого хлопчика 3-х років, який застосував дозу 980 мг, відмічалось зниження кількості лейкоцитів та діарея.

### ***Побічні реакції.***

У пацієнтів з ХМЛ або ГІСТ злоякісними пухлинами існує загроза розвитку побічних реакцій, які важко оцінити та пов'язати з перебігом хвороби, її прогресуванням або з призначенням великої кількості лікарських засобів.

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

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

При застосуванні іматинібу в комбінації з високими дозами хіміотерапії у пацієнтів з Rh+ ГЛЛ спостерігалися прояви токсичного впливу на печінку у вигляді підвищення рівня трансаміназ та гіпербілірубінемії.

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

*Інфекційні прояви:* оперізуючий герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія<sup>1</sup>, синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечових шляхів, гастроентерит, сепсис, грибові інфекції.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи):* синдром лізису пухлини.

*З боку крові та лімфатичної системи:* нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія, панцитопенія, фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, пригнічення кісткового мозку, еозинофілія, лімфаденопатія, гемолітична анемія.

*З боку метаболізму та харчування:* анорексія, гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, знижений апетит, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія.

*З боку психіки:* безсоння, депресія, зниження лібідо, тривожність, сплутана свідомість.

*З боку нервової системи:* головний біль<sup>2</sup>, запаморочення, парестезія, порушення смаку, гіпестезія, мігрень, сонливість, непритомність, периферична невропатія, погіршення пам'яті,

попереково-крижовий радикуліт, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у головний мозок, підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва.

*З боку органів зору:* набряк повік, посилення слезовиділення, крововилив у кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затьмарення зору, подразнення очей, біль в очах, орбітальні набряки, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк, катаракта, глаукома, набряк диска зорового нерва.

*З боку органів слуху та рівноваги:* запаморочення, шум у вухах, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи<sup>4</sup>:* гіперемія, кровотеча, артеріальна гіпертензія, гематома, відчуття холоду в кінцівках, субдуральна гематома, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність<sup>3</sup>, набряк легень, аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, ексудативний перикардит.

*З боку дихальної системи:* задишка, носова кровотеча, кашель, плевральний випіт<sup>5</sup>, біль у глотці та гортані, фарингіт, плевральний біль, легеневий фіброз, легенева гіпертензія, легенева кровотеча.

*З боку травної системи:* нудота, діарея, блювання, розлади шлунка, абдомінальний біль<sup>6</sup>, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальний рефлюкс, запор, сухість у роті, гастрит, стоматит, виразки слизової оболонки рота, кровотечі шлунково-кишкового тракту<sup>7</sup>, відрижка, мелена, езофагіт, асцит, виразка шлунка, блювання з кров'ю, хейліт, дисфагія, панкреатит, коліт, кишкова непрохідність, запальні захворювання кишечника.

*З боку печінки та жовчовивідної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність<sup>8</sup>, некроз печінки.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* періорбітальний набряк, дерматит/екзема/висипання, свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакції фотосенсибілізації, гнійничковий висип, забій, посилене потовиділення, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до появи синців, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексфоліативний дерматит, оніхоклазія, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозний висип, гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), знебарвлення нігтів, ангіоневротичний набряк, везикулярні висипання, мультиформна еритема, лейкоцитопластичний васкуліт, синдром Стівенса-Джонсона, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (AGEP), тяжкі шкірні реакції та шкірні висипи.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* м'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, включаючи біль у м'язах, біль у суглобах, кістковий біль<sup>9</sup>, припухлість суглобів, скутість м'язів та суглобів, слабкість м'язів, артрит, гострий некроз скелетних м'язів/міопатія.

*З боку сечовивідної системи:* біль у нирках, гематурія, гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, менструальна дисфункція, статеві дисфункції, біль у сосках молочних залоз, збільшення молочних залоз, набряк мошонки, геморагічна кіста жовтого тіла/геморагічна кіста яєчника.

*Інші небажані явища:* затримка рідини та набряки, втомлюваність, слабкість, гіпертермія, анасарка, озноб, тремтіння, біль у грудях, загальне нездужання.

*Лабораторні дослідження:* збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищення рівня креатинину крові, підвищення креатинфосфокінази у крові, підвищення рівня лактатдегідрогенази у крові, підвищення рівня лужної фосфатази крові, підвищення рівня амілази крові.

<sup>1</sup> Найчастіше пневмонія була зафіксована у пацієнтів з видозміненим ХМЛ і у пацієнтів з ГІСТ.

<sup>2</sup> Головний біль найчастіше відмічався у пацієнтів з ГІСТ.

<sup>3</sup> На основі визначення за показником пацієнт-вік порушення з боку серця, включаючи застійну серцеву недостатність, частіше спостерігалися у хворих з видозміненим ХМЛ, ніж у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі.

<sup>4</sup> Припливи, кровотеча (гематома, геморагія) були найбільш поширені у пацієнтів з ГІСТ, у пацієнтів з видозміненим ХМЛ (CML-AP і CML-BC) були найпоширенішими кровотеча (гематома, геморагія).

<sup>5</sup> Плевральний випіт частіше відмічався у пацієнтів з ГІСТ і у пацієнтів з видозміненим ХМЛ CML (CML-AP і CML-BC), ніж у пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі.

<sup>6+7</sup> Біль у животі і шлунково-кишкові кровотечі найчастіше спостерігаються у пацієнтів з ГІСТ.

<sup>8</sup> Повідомлялося про деякі летальні випадки внаслідок печінкової недостатності та некрозу печінки.

<sup>9</sup> Кістково-м'язовий біль та пов'язані з ним події частіше спостерігаються у пацієнтів з ХМЛ, ніж у пацієнтів з ГІСТ.

Про нижчезазначені види реакцій повідомлялося переважно під час постмаркетингових спостережень. Вони включають спонтанні повідомлення про випадки серйозних небажаних явищ, що спостерігалися в триваючих дослідженнях, програмах з розширеним доступом та пошукових дослідженнях при незатверджених показаннях. Оскільки ці реакції спостерігались у популяції невизначеної кількості, не завжди можна достовірно визначити їх частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок з експозицією іматинібу.

*Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені (включаючи кісти та поліпи):* кровотечі у пухлини/некроз пухлини.

*З боку імунної системи:* анафілактичний шок.

*З боку нервової системи:* набряк головного мозку.

*З боку серцево-судинної системи:* перикардит, тампонада серця, тромбоз/емболія.

*З боку дихальної системи:* гостра дихальна недостатність<sup>1</sup>, інтерстиціальне захворювання легень.

*З боку травної системи:* ілеус/кишкова непрохідність/обструкція, перфорація шлунка чи кишечника, дивертикуліт.

*З боку органів зору:* крововилив у склисте тіло.

*З боку шкіри та її похідних:* долонно-підшовний синдром, ліхеноїдний кератоз, червоний плесканий лишай, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини:* аваскулярний некроз/некроз голівки стегна, затримка росту дітей.

<sup>1</sup> Летальні випадки були зареєстровані у пацієнтів із пізніми стадіями захворювання, тяжкими інфекціями, тяжкою нейтропенією та з іншими серйозними супутніми розладами.

*Лабораторні показники.*

*Гематологія.*

Розвиток цитопенії, нейтропенія та тромбоцитопенія постійно спостерігались майже в усіх дослідженнях при отриманні хворими на ХМЛ високих доз  $\geq 750$  мг (фаза I досліджень) препарату. Розвиток цитопеній також часто залежав від фази захворювання: у хворих з уперше діагностованою ХМЛ, цитопенія була частіше, ніж у хворих з іншими типами ХМЛ. Частота нейтропеній III-IV ступенів (АКН  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитопеній (кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) була в 4-6 разів вищою при бластній кризі та у фазі прогресування (59-64 % та 44-63 % для нейтропенії та тромбоцитопенії відповідно) порівняно з вперше виявленою хронічною фазою ХМЛ (16,7 % для нейтропенії і 8,9 % для тромбоцитопенії). При уперше виявленій хронічній фазі ХМЛ нейтропенія IV ступеня (АКН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) і тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігалась у 3,6 % і  $< 1\%$  хворих відповідно. Середня тривалість нейтропенії та тромбоцитопенії варіювала відповідно від 2 до 3 та від 3 до 4 тижнів. Анемія III та IV ступеня тяжкості спостерігалась у 5,4 % та 0,7% пацієнтів з неоперабельними і/або метастатичними ГІСТ, і, можливо, була пов'язана з гастроінтестинальними та інтратуморальними кровотечами у деяких пацієнтів. Нейтропенія III та IV ступеня тяжкості спостерігалась у 7,5 % та 2,7 % пацієнтів відповідно, та тромбоцитопенія III ступеня

спостерігалася у 0,7 % пацієнтів. Тромбоцитопенія IV ступеня не спостерігалась у жодного з пацієнтів. Зменшення числа лейкоцитів та нейтрофілів спостерігалось головним чином протягом перших 6 тижнів лікування, у подальшому ці показники залишались відносно стабільними.

*Біохімія.*

Виражене підвищення рівня трансаміназ (< 5 %) чи білірубіну (< 1 %) спостерігалось у хворих з ХМЛ і зазвичай контролювалося шляхом зниження дози препарату або тимчасового припинення лікування (середня тривалість таких перерв становила приблизно 1 тиждень). При змінах показників функції печінки лікування доводилось припиняти у приблизно 1 % хворих з ХМЛ. У пацієнтів з ГІСТ, підвищення концентрації АЛТ (аланінамінотрансферази) III та IV ступеня у сироватці крові спостерігалось у 6,8 % випадків та підвищення концентрації АСТ (аспартатамінотрансферази) III та IV ступеня тяжкості у сироватці крові спостерігалось у 4,8 % випадків. Підвищення рівня білірубіну спостерігались у < 3 % хворих.

Проте один хворий у прогресуючій фазі помер від гострої печінкової недостатності, можливо, це було пов'язано із взаємодією Іматиніб з високою дозою парацетамолу.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30° С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.