

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ІМАТИНІБ-ВІСТА АС**  
**(IMATINIB-VISTA AC)**

**Склад:**

*діюча речовина:* іматиніб;

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

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна (Е 460), гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена (Е 463), повідон (Е 1201), кросповідон (тип А) (Е 1202), кремнію діоксид колоїдний безводний (Е 551), магнію стеарат (Е 470b);

оболонка: гіпромелоза (Е 464), макрогол 400, тальк (Е 553b), заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

100 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від темно-жовтого до коричнево-оранжевого кольору, круглої форми, з рискою для розлому з одного боку та '100' з іншого боку.

400 мг: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, від темно-жовтого до коричнево-оранжевого кольору, овальної форми, з рискою для розлому з одного боку та '400' з іншого боку.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL. Іматиніб.

Код АТХ L01E A01.

**Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка*

Іматиніб є низькомолекулярним інгібітором протеїн-тирозинкінази, що значно пригнічує активність тирозинкінази (ТК) BCR-ABL, а також деякі рецепторні ТК: Kit-рецептор фактора стовбурових клітин, закодований протоонкогеном c-Kit, рецептори домену дискоїдину (DDR1 та DDR2), рецептор колонієстимулювального фактора (CSF-1R) і рецептори тромбоцитарного фактора росту альфа і бета (РТФР-альфа і РТФР-бета). Іматиніб може також пригнічувати клітинні процеси, опосередковані активацією цих рецепторних кіназ. Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який сильно пригнічує тирозинкіназу BCR-ABL *in vitro*, на клітинному рівні та *in vivo*. Ця сполука вибірково пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у позитивних клітинних лініях BCR-ABL, 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 лейкомією. *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 щодо тромбоцитарного фактора росту (ТФР) і фактора ембріональної клітини (ФЕК), c-Kit і пригнічує ТФР- та ФЕК-опосередковані зміни з боку клітин. *In vitro* іматиніб пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у клітинах гастроінтестинальної стромальної пухлини (ГІСП), що виражається в активації мутації *Kit*.

Конститутивна активація рецептора ТФР або протеїнтирозинкінази BCR-ABL є результатом інтеграції з різноманітними білками або стимуляції синтезу ТФР, що були

залучені у патогенез МДС/МПЗ (мієлодиспластичного синдрому / мієлопроліферативних захворювань), ГЕС/ХЕЛ (гіпереозинофільного синдрому / хронічної еозинофільної лейкемії) і ДФСВ (дерматофібросаркомі випнутої — *dermatofibrosarcoma protuberans* [DFSP]). Іматиніб інгібує сигнал до проліферації клітин, що супроводжують дезактивованій ТФР та діяльність тирозинкінази BCR-ABL. Ефективність іматинібу базується на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді на лікування та тривалості життя без прогресування хвороби при ХМЛ (хронічна мієлоїдна лейкемія), на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді при Ph+ ГЛЛ (позитивна гостра лімфобластна лейкемія), МДС/МПЗ (мієлодиспластичний синдром / мієлопроліферативні захворювання) та на об'єктивних відповідях при ГСП і неоперабельній ДФСВ (дерматофібросаркомі випнутій).

#### *Фармакокінетика*

Дія іматинібу була вивчена при введенні доз в діапазоні 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 рівноважної концентрації у плазмі крові.

**Всмоктування.** Середня абсолютна біодоступність іматинібу становить 98 %. У пацієнтів спостерігалася виражена варіабельність рівня AUC іматинібу в плазмі крові після перорального прийому лікарського засобу. Якщо лікарський засіб приймали разом із їжею з високим вмістом жиру, рівень всмоктування іматинібу мінімально зменшувався (зменшення на 11 %  $C_{\max}$  та подовження  $t_{\max}$  на 1,5 години) із незначним зменшенням AUC (7,4 %) порівняно з прийомом натще. Вплив раніше перенесеного хірургічного втручання на шлунково-кишковому тракті на всмоктування іматинібу 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 людини є N-деметильована похідна піперазину, що демонструє *in vitro* потужність, близьку до потужності вихідної речовини. Плазмова AUC цього метаболіту становить тільки 16 % AUC 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 досліджень *in vitro* свідчать, що CYP3A4 є основним людським ферментом P450, який каталізує біотрансформацію іматинібу. На панелі лікарських засобів з потенційною взаємодією (ацетамінофен, ацикловір, алопуринол, амфотерицин, цитарабін, еритроміцин, флуконазол, гідроксисечовина, норфлоксацин, 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 *in vitro*, що 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 іматинібу 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 іматинібу один раз на добу. Зростання середнього значення AUC при збільшенні дози мало лінійний і дозопропорційний характер у разі прийому іматинібу всередину у дозі від 25 мг до 1000 мг. Змін у кінетиці іматинібу після повторного введення не спостерігалось, а накопичення було у 1,5–2,5 раза більшим у стані рівноваги при введенні іматинібу 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 змінних (альбумін, лейкоцити та білірубін), які мали статистично значущий зв'язок із фармакокінетикою іматинібу. Зменшення рівня альбуміну зумовлювало зменшення кліренсу (CL/f); вищий рівень лейкоцитів призводив до зменшення CL/f. Однак цей зв'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 у пацієнтів з масою тіла 50 кг очікується середній кліренс 8,5 л/год, тоді як у 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. Впливу статі пацієнта на кінетику іматинібу не виявлено.

Фармакокінетика у дітей. Як і в дорослих пацієнтів, у педіатричних пацієнтів іматиніб швидко всмоктувався після перорального прийому в 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.

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

Порушення функцій 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 іматинібу є, ймовірно, близьким за значенням у пацієнтів з нирковою недостатністю і 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.** Лікарський засіб показаний:

- для 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;
- для лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з Ph+ ХМЛ у хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном альфа або у фазі акселерації, або у фазі бластного кризу захворювання;
- для застосування у складі хіміотерапії пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ ГЛЛ) з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми;
- як монотерапія дорослих пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ ГЛЛ) у стадії рецидиву або з такою, що важко піддається лікуванню;
- для лікування дорослих пацієнтів з мієлодиспластичним синдромом / мієлопроліферативними захворюваннями (МДС/МПЗ), пов'язаними з перебудовою гена рецептора тромбоцитарного фактора росту (ТФР);
- для лікування дорослих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перебудовою генів FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Ефект від застосування лікарського засобу при трансплантації кісткового мозку недостатньо вивчений.

Показаний також для:

- лікування дорослих пацієнтів з Kit(CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП);
- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit(CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСП) після резекції. Пацієнти, у яких існує низький чи мінімальний ризик, можуть не отримувати ад'ювантну терапію;
- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною дерматофібросаркомою випнутою, (dermatofibrosarcoma protuberans [DFSP]) та дорослих пацієнтів з рецидивною та/або метастатичною дерматофібросаркомою, що не може бути видалена хірургічним шляхом.

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

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

Лікарські засоби, що можуть підвищувати концентрацію іматинібу в плазмі крові. Діючі речовини, що інгібують активність ізоферментів CYP3A4 системи цитохрому P450 (наприклад індинавір, лопінавір/ритонавір, саквінавір, телапревір, нелфінавір, боцепревір; протигрибкові засоби, зокрема кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол; макроліди, такі як еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин), можуть знижувати метаболізм і підвищувати концентрацію іматинібу в плазмі крові. Спостерігалось значне підвищення показників (середнє C<sub>max</sub> і AUC іматинібу — на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців після застосування іматинібу одночасно з разовою дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід з обережністю призначати лікарський засіб одночасно з інгібіторами CYP3A4.

Лікарські засоби, що можуть знижувати концентрацію іматинібу в плазмі крові. Діючі речовини, що є індукторами активності CYP3A4 (наприклад дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал, фосфенітоїн, примідон або звіробій звичайний [*Hypericum perforatum*]), можуть значно знижувати концентрації іматинібу в плазмі крові, підвищуючи ризик неефективності лікування. При застосуванні багаторазових доз рифампіцину (по 600 мг) з подальшим разовим застосуванням іматинібу у дозі 400 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) і площі під кривою «концентрація — час» від 0 до  $\infty$  ( $AUC_{0-\infty}$ ) на 54 % і 74 % відповідно, порівняно з відповідними показниками без застосування рифампіцину. Подібні результати спостерігались у пацієнтів зі злоякісною пухлиною — гліомою, які приймали іматиніб під час застосування протиепілептичних засобів, що індують печінкові ферменти, таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. AUC іматинібу у плазмі крові знижувалася на 73 % порівняно з такою у пацієнтів, що не приймали протиепілептичних засобів, що індують печінкові ферменти. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 й іматинібу.

Лікарські засоби, концентрація яких у плазмі може змінюватись при застосуванні іматинібу. Іматиніб підвищує середнє значення  $C_{max}$  і AUC симвастатину (субстрат CYP3A4) у 2 і 3,5 рази відповідно, що вказує на інгібіцію CYP3A4 іматинібом. Тому слід з обережністю призначати лікарський засіб 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 лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4 (наприклад: триазолобензодіазепінів, дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, деяких інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази, таких як статини). 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 CYP2D6 цитохрому P450 при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу інгібує CYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу з підвищенням  $C_{max}$  і AUC метопрололу приблизно на 23 % (90 % ДІ [довірчий інтервал] 1,16–1,30). Корекція дози, очевидно, не потрібна при одночасному введенні іматинібу та субстратів CYP2D6, проте рекомендується обережність щодо субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, таких як метопролол. Якщо пацієнт застосовує метопролол, слід розглянути питання клінічного моніторингу.

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

Таким чином, при одночасному застосуванні високих доз іматинібу і парацетамолу потрібна обережність.

У пацієнтів після тиреоїдектомії, які приймають левотироксин, плазмова експозиція левотироксину може знижуватись при одночасному введенні іматинібу. У таких випадках рекомендується обережність. Однак механізм виявленої взаємодії на цей час невідомий. Існує клінічний досвід одночасного застосування іматинібу з хіміотерапією пацієнтам з Rh+ ГЛЛ, але характеристики взаємодії між лікарськими засобами для іматинібу та хіміотерапевтичних режимів недостатньо визначені. Можуть посилюватися побічні явища іматинібу, а саме гепатотоксичність, мієлосупресія або інші; 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 разі призначення іматинібу одночасно з іншими лікарськими засобами існує потенційний ризик взаємодії. Слід бути обережними при застосуванні іматинібу з інгібіторами протеази, азольними протигрибковими засобами, деякими макролідами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), субстратами CYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (такими як циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дієрготамін, фентаніл, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарином та іншими похідними кумарину. При одночасному введенні іматинібу з лікарськими засобами, що індукують CYP3A4 (наприклад з дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіцином, фенобарбіталом або звиробом звичайним), експозиція іматинібу може значно зменшуватись, підвищуючи ризик неефективності терапії. Таким чином, одночасного застосування сильних індукторів CYP3A4 й іматинібу слід уникати.

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

*Гепатотоксичність.* Іматиніб метаболізується в основному у печінці і лише 13 % метаболізується нирками. У пацієнтів з печінковою дисфункцією (легкого, помірного або тяжкого ступеня) слід ретельно перевіряти показники периферичної крові та печінкових ферментів. Слід мати на увазі, що пацієнти з ГІСП можуть мати метастази у печінку, що може призвести до печінкової недостатності.

Спостерігалось ураження печінки, зокрема печінкова недостатність та некроз печінки. При комбінованій терапії іматинібом з високими дозами хімотерапевтичних засобів спостерігалися серйозні порушення функції печінки. Слід ретельно контролювати функцію печінки у зв'язку з тим, що іматиніб разом з хімотерапією може спричинити її дисфункцію.

*Затримка рідини.* Виражена затримка рідини (плевральний випіт, набряк, набряк легенів, асцит, поверхневі набряки) виникала приблизно у 2,5 % пацієнтів з уперше виявленою ХМЛ, які застосували лікарський засіб. Тому рекомендується регулярно перевіряти масу тіла пацієнтів. У разі раптового швидкого збільшення маси тіла слід провести ретельне обстеження пацієнта і, якщо потрібно, призначити відповідні підтримувальні та терапевтичні заходи. У ході клінічних досліджень спостерігалась підвищена частота таких випадків у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із серцево-судинними хворобами в анамнезі. Тому рекомендується обережність щодо пацієнтів з дисфункцією серця.

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

У хворих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) з прихованою інфільтрацією ГЕС-клітин у міокарді спостерігалися поодинокі випадки кардіогенного шоку / лівошлункової дисфункції, які були пов'язані з ГЕС-дегрануляцією клітин до початку терапії іматинібом. Ці явища були оборотними при застосуванні системних стероїдів, проведенні заходів для підтримки кровообігу та після тимчасової відміни іматинібу. Побічні реакції з боку серця при застосуванні іматинібу спостерігалися нечасто. До початку терапії слід ретельно оцінити користь/ризик терапії іматинібом у пацієнтів із ГЕС/ХЕЛ. Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання з генною перебудовою РТФР, можливо, були пов'язані з високим рівнем еозинофілів. Пацієнтам із ГЕС/ХЕЛ та пацієнтам із МДС/МПЗ, що пов'язані з високим рівнем еозинофілів, до початку терапії іматинібом потрібно проконсультуватися у кардіолога, зробити ехокардіограму та визначити рівень тропоніну сироватки. Якщо спостерігаються патологічні реакції, рекомендується спостереження кардіолога та профілактичне застосування системних стероїдів (1–2 мг/кг) протягом 1-2 тижнів як супутньої з іматинібом терапії на етапі початкової фази лікування.

*Шлунково-кишкові кровотечі.* У ході досліджень у пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними ГІСП були зареєстровані шлунково-кишкові та інтратуморальні кровотечі.

З огляду на наявні дані відсутні фактори схильності (наприклад розмір пухлини та її локалізації, порушення згортання крові), які б збільшували ризик виникнення будь-якого типу кровотечі у пацієнтів з ГІСП. Оскільки збільшення кровопостачання і схильність до кровотечі є частиною клінічної картини та клінічного перебігу ГІСП, слід застосовувати стандартну практику і процедури для моніторингу та ведення всіх хворих з кровотечею. Додатково були повідомлення про судинні ектазії антрального відділу шлунка як рідку причину шлунково-кишкових кровотеч під час постмаркетингового спостереження у пацієнтів з ХМЛ, ГЛЛ та іншими захворюваннями. У разі потреби можна розглянути питання про припинення застосування іматинібу.

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

*Реактивація гепатиту В.* Реактивація гепатиту В у пацієнтів, які є хронічними носіями цього вірусу, відбувалася після того, як ці пацієнти отримували інгібітори BCR-ABL-тирокінази.

У деяких випадках це спричиняло гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що вимагало трансплантації печінки або призводило до летальних наслідків. Перед початком лікування пацієнтів потрібно обстежити на наявність інфекції вірусу гепатиту В (ВГВ).

Пацієнтів з позитивною серологічною реакцією на гепатит В (зокрема пацієнтів із хворобою в активній фазі) та пацієнтів, у яких визначена наявність ВГВ-інфекції, до початку лікування іматинібом слід направити на консультацію до інфекціоністів та гепатологів, які мають досвід лікування гепатиту В. Носіїв вірусу гепатиту В, які потребують лікування іматинібом, слід ретельно перевіряти на ознаки активної інфекції гепатиту В під час лікування та протягом декількох місяців після закінчення терапії.

*Фототоксичність.* Необхідно уникати або мінімізувати вплив прямих сонячних променів через ризик фототоксичності, пов'язаної з прийомом іматинібу. Пацієнтів слід навчити використовувати такі засоби, як захисний одяг та сонцезахисний крем із високим коефіцієнтом сонячного захисту (SPF).

*Тромботична мікроангіопатія.* Застосування інгібіторів BCR-ABL-тирокінази було пов'язано із тромботичною мікроангіопатією (ТМА), в тому числі окремі випадки під час прийому іматинібу (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнтів, які приймають лікарський засіб, з'являються лабораторні або клінічні ознаки ТМА, лікування слід припинити і провести ретельну оцінку ТМА, включаючи активність ADAMTS13 і визначення анти-ADAMTS13-антитіл. Якщо анти-ADAMTS13-антитіла підвищені у поєднанні з низькою активністю ADAMTS13, лікування іматинібом продовжувати не слід.

*Лабораторні тести.* Під час терапії іматинібом необхідно регулярно робити розгорнутий аналіз крові. Лікування іматинібом пацієнтів із хронічним мієлолейкозом пов'язане з розвитком нейтропенії або тромбоцитопенії. Однак виникнення цих видів цитопенії залежить від стадії захворювання, в якій проводиться лікування, і частіше спостерігається у пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації або фазі бластного кризу порівняно з пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. Застосування лікарського засобу у разі виникнення нейтропенії і тромбоцитопенії можна припинити або зменшити дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів, які застосовують лікарський засіб, необхідно регулярно перевіряти функцію печінки (трансамінази, білірубін, лужна фосфатаза).

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

Тривале застосування іматинібу може бути пов'язано з клінічно значущим погіршенням функції нирок. Функцію нирок потрібно перевірити до початку терапії іматинібом і контролювати під час терапії, звертаючи особливу увагу на тих пацієнтів, які мають фактори ризику розвитку ниркової дисфункції. Якщо спостерігається порушення функції нирок, слід призначати лікування відповідно до стандартів медичної допомоги.

*Діти.* Повідомлялося про випадки затримки розвитку у дітей, зокрема у дітей препубертатного віку, які отримували іматиніб. В обсерваційному дослідженні за участю дітей з ХМЛ спостерігалось статистично значуще (але невизначеної клінічної значущості) зниження середнього індексу стандартного відхилення росту через 12 та 24 місяці лікування у двох невеликих підгрупах незалежно від статевого дозрівання та статі пацієнта. Таким чином, рекомендується проводити ретельний контроль розвитку дітей, які отримують іматиніб.

У дорослих та дітей ефективність іматинібу оцінюється на основі частоти загальної гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживаності без прогресування при ХМЛ, частоти гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph+ ГЛЛ, МДС/МПЗ, частоти гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ і частоти об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними злоякісними стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту і випнутою дерматофібросаркомою, а також виживаності без прогресування при ад'ювантному лікуванні пацієнтів зі злоякісними стромальними шлунково-кишковими пухлинами. Досвід застосування іматинібу пацієнтам із МДС/МПЗ, асоційованими з генною перебудовою РТФР (рецептора тромбоцитарного фактора росту), 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.

#### *Застосування в період вагітності або годування груддю*

Жінки репродуктивного віку. Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати ефективні засоби контрацепції протягом періоду лікування та принаймні 15 днів після припинення терапії лікарським засобом.

Вагітність. Немає відповідних даних про застосування іматинібу вагітним. У післяреєстраційний період повідомлялося про спонтанні аборти та вроджені дефекти у новонароджених, матері яких застосовували іматиніб. Дослідження на тваринах виявили репродуктивну токсичність, проте потенційний ризик для плода невідомий. Лікарський засіб не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків існування життєвих показань. Якщо лікарський засіб призначено в період вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати щодо потенційного ризику для плода.

Грудне годування. Інформація стосовно екскреції іматинібу в грудне молоко обмежена. Дослідження за участю двох жінок, які годували грудьми, виявили, що іматиніб та його активний метаболіт можуть потрапляти в грудне молоко. Відношення між концентрацією іматинібу у плазмі крові і грудному молоці, визначене в однієї пацієнтки, дорівнювало 0,5 для іматинібу та 0,9 для метаболіту, що свідчить про більш виражений розподіл метаболіту у молоко. Беручи до уваги сумарну концентрацію іматинібу та метаболіту і максимальне добове споживання молока немовлям, загальна експозиція мала б бути низькою (приблизно 10 % терапевтичної дози). Однак, оскільки вплив низьких доз іматинібу на немовля невідомий, жінки, які застосовують лікарський засіб, не повинні годувати грудьми протягом періоду лікування та принаймні 15 днів після припинення терапії іматинібом.

Фертильність. У ході доклінічних досліджень фертильність самців і самок щурів не порушувалася. Дослідження щодо впливу іматинібу на фертильність і гаметогенез у людей не проводились. Якщо для пацієнта є актуальним питання впливу іматинібу на фертильність, йому слід проконсультуватися з лікарем.

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

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

### ***Спосіб застосування та дози***

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

Для застосування доз іматинібу 400 мг та 800 мг (див. рекомендації щодо дозування нижче) використовують таблетки 400 мг (не діляться).

Для застосування доз іматинібу, інших ніж 400 мг та 800 мг (див. рекомендації щодо дозування нижче), використовують таблетки 100 мг, які можна ділити.

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

Для пацієнтів, які не можуть проковтнути таблетку, вкриту плівковою оболонкою, її можна розчинити у склянці мінеральної води або яблучного соку. Потрібну кількість таблеток слід помістити у відповідний об'єм рідини (приблизно 50 мл для таблетки 100 мг та 200 мл для таблетки 400 мг) і розмішати ложкою. Суспензію слід випити відразу після повного розчинення таблетки.

#### *Дозування при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) у дорослих пацієнтів*

Рекомендована доза іматинібу для дорослих пацієнтів з ХМЛ у хронічній фазі становить 400 мг на добу. Хронічна фаза ХМЛ визначається, якщо задовольняються усі з таких критеріїв: бластів < 15 % у крові та кістковому мозку, базofilів у периферичній крові < 20 %, тромбоцитів >  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Рекомендована доза іматинібу для дорослих пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації становить 600 мг/добу. Фаза акселерації визначається за наявністю будь-якого з таких критеріїв: бластів  $\geq 15$  %, але < 30 % у крові або в кістковому мозку, бластів та пролімфоцитів  $\geq 30$  % у крові або в кістковому мозку (за умови, що бластів < 30 %), базofilів у периферичній крові  $\geq 20$  %, тромбоцитів <  $100 \times 10^9/\text{л}$  незалежно від лікування.

Рекомендована доза іматинібу для дорослих пацієнтів з бластним кризом становить 600 мг/добу. Бластний криз визначається, якщо кількість бластів  $\geq 30$  % у крові чи в кістковому мозку або наявні екстрамедулярні прояви захворювання, крім гепатоспленомегалії.

Тривалість лікування: під час клінічних досліджень застосування іматинібу продовжували до прогресування захворювання. Ефект припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не вивчався.

Питання щодо збільшення дози з 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів із хронічною фазою захворювання або з 600 мг до максимум 800 мг (по 400 мг двічі на добу) для пацієнтів з фазою акселерації або бластного кризу може розглядатись за умови відсутності тяжких небажаних лікарських реакцій та тяжкої не пов'язаної з лейкоемією 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 хронічному мієлолейкозі (ХМЛ) у дітей*

Дозування для дітей визначається залежно від площі поверхні тіла ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ). Для дітей з ХМЛ у хронічній фазі та фазі акселерації рекомендована доза становить  $340 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу (але не більше  $800 \text{ мг}$  на добу). Лікарський засіб можна приймати один раз на добу або розділити добову дозу на 2 прийоми — вранці та ввечері. Рекомендовані дози на цей час встановлено з огляду на досвід застосування іматинібу невеликій кількості дітей. Немає досвіду застосування іматинібу дітям віком до 2 років. Питання щодо збільшення дози для дітей із  $340 \text{ мг}/\text{м}^2$  до  $570 \text{ мг}/\text{м}^2$  (не перевищувати загальну дозу  $800 \text{ мг}$ ) можна розглядати за умови відсутності тяжких небажаних лікарських 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 чи втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищеної частоти небажаних реакцій при застосуванні вищих доз.

*Дозування при гострій лімфобластній лейкемії з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph+ ГЛЛ) для дорослих пацієнтів*

Рекомендована доза іматинібу для лікування дорослих пацієнтів з Ph+ ГЛЛ становить  $600 \text{ мг}$  на добу. Терапію при цьому захворюванні слід проводити під наглядом експерта в галузі гематології впродовж усіх етапів лікування.

Схема лікування: доведено ефективність та безпеку застосування іматинібу в дозі  $600 \text{ мг}/\text{добу}$  в комбінації з хіміотерапією у фазах індукції, консолідації та в підтримувальній фазі хіміотерапії для дорослих пацієнтів із вперше діагностованою Ph+ ГЛЛ. Тривалість терапії іматинібом може змінюватися залежно від обраної програми лікування, але загалом більш тривалий прийом іматинібу дає кращі результати.

Для дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною Ph+ ГЛЛ монотерапія іматинібом у дозі  $600 \text{ мг}/\text{добу}$  є безпечною, ефективною і може проводитись, доки хвороба не почне прогресувати.

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

Дозування для дітей визначається залежно від площі поверхні тіла ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ). Рекомендована добова доза для дітей з гострою лімфобластною лейкемією з позитивною філадельфійською хромосомою в лейкоцитах (Ph+ ГЛЛ) становить  $340 \text{ мг}/\text{м}^2$  (але не більше  $600 \text{ мг}$  на добу).

*Дозування при мієлодиспластичному синдромі / мієлопроліферативних захворюваннях (МДС/МПЗ)*

Рекомендована доза іматинібу для лікування пацієнтів з МДС/МПЗ становить  $400 \text{ мг}$  на добу.

Тривалість лікування: на цей час завершено тільки одне клінічне дослідження; застосування іматинібу продовжували до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні — 60 місяців).

*Дозування при гіпереозинофільному синдромі та/або хронічній еозинофільній лейкемії (ГЕС/ХЕЛ)*

Рекомендована доза іматинібу для лікування пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ становить  $100 \text{ мг}$  на добу. Підвищення дози зі  $100 \text{ мг}$  до  $400 \text{ мг}$  можна розглядати для пацієнтів, у яких не спостерігається побічних реакцій і відповідь на лікування недостатньо ефективна. Лікування слід продовжувати доти, доки пацієнт продовжує отримувати від нього користь.

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

Рекомендована доза іматинібу для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною та/або метастатичною злоякісною стромальною пухлиною шлунково-кишкового тракту (ШКТ)

становить 400 мг на добу. Дані щодо впливу збільшення дози із 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів, у яких хвороба прогресує на тлі низьких доз, обмежені.

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

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

*Дозування для лікування пацієнтів із неоперабельною дерматофібросаркомою випнутою (ДФСВ) та дорослих пацієнтів з рецидивною та/або метастатичною дерматофібросаркомою, що не може бути видалена хірургічним шляхом*

Рекомендована доза іматинібуму для лікування дорослих пацієнтів з ДФСВ становить 800 мг на добу.

Корекція дози у разі розвитку побічних ефектів

*Негематологічні побічні ефекти*

У разі розвитку тяжких негематологічних побічних ефектів при застосуванні іматинібуму слід припинити лікування до покращання стану пацієнта. Пізніше лікування можна продовжити з урахуванням тяжкості побічних ефектів, що виникали при попередньому дозуванні. Якщо рівень білірубіну в 3 рази вищий за верхню межу норми (або якщо рівень печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів перевищує верхню межу норми), слід припинити застосування іматинібуму, доки не буде спостерігатися зниження рівня білірубіну до такого, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 1,5 раза, а трансаміназ — до рівня, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 2,5 раза. Лікування іматинібом можна продовжити у знижених добових дозах. Для дорослих дозу слід знижувати з 400 до 300 мг/добу або з 600 до 400 мг/добу, або з 800 мг до 600 мг/добу, а для дітей — з 340 до 260 мг/м<sup>2</sup> на добу.

*Гематологічні побічні ефекти*

При розвитку вираженої нейтропенії і тромбоцитопенії рекомендовано знизити дозу іматинібуму або припинити лікування, як вказано в таблиці 1.

Таблиця 1

| Показання                                                                        | Показники                                                                          | Рекомендації                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ГЕС/ХЕЛ (початкова доза 100 мг)                                                  | АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$<br>та/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ | 1. Припинити лікування іматинібом, доки не буде досягнуто рівня АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ .<br>2. Поновити лікування іматинібом у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції). |
| Хронічна фаза ХМЛ, МДС/МПЗ, ГІСП (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (в дозі 400 мг) | АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$<br>та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$  | 1. Припинити лікування іматинібом, доки не буде досягнуто рівня АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ і тромбоцитів $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ .<br>2. Поновити лікування іматинібом у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції). |

|                                                                                                             |                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                             |                                                                                                        | 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ повторити крок 1 і поновити прийом іматинібу у зменшеній дозі 300 мг.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Діти з хронічною фазою ХМЛ (в дозі 340 мг/м <sup>2</sup> )                                                  | АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 50 \times 10^9/\text{л}$                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Припинити лікування іматинібом, доки АКН не становитиме <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}</math>, а кількість тромбоцитів <math>\geq 75 \times 10^9/\text{л}</math>.</li> <li>2. Поновити лікування іматинібом у попередній дозі (тобто у дозі, яку застосовували до розвитку тяжкої побічної реакції).</li> <li>3. У разі рецидиву АКН <math>&lt; 1,0 \times 10^9/\text{л}</math> та/або кількості тромбоцитів <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{л}</math> повторити крок 1 і поновити лікування іматинібом у дозі 260 мг/м<sup>2</sup>.</li> </ol>                                                                                          |
| Фаза прогресування бластного кризу при ХМЛ, Ph <sup>+</sup> ГЛЛ (початкова доза 600 мг)                     | АКН <sup>a</sup> $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або тромбоцити $< 10 \times 10^9/\text{л}$            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перевірити зв'язок цитопенії з лейкемією (пункція або біопсія кісткового мозку).</li> <li>2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, знизити дозу іматинібу до 400 мг.</li> <li>3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, знизити дозу до 300 мг.</li> <li>4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і не пов'язана з лейкемією, припинити прийом іматинібу до досягнення рівня АКН <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math> і тромбоцитів <math>\geq 20 \times 10^9/\text{л}</math>, потім поновити лікування в дозі 300 мг.</li> </ol>                                                                                      |
| Фаза акселерації ХМЛ або бластна криза у педіатричних пацієнтів (початкова доза 340 мг/м <sup>2</sup> )     | АКН <sup>a</sup> $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $< 10 \times 10^9/\text{л}$ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перевірити, чи цитопенія пов'язана з лейкемією (аспірація або біопсія кісткового мозку).</li> <li>2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу іматинібу до 260 мг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Якщо цитопенія триває протягом 2 тижнів, додатково зменшити дозу до 200 мг/м<sup>2</sup>.</li> <li>4. Якщо цитопенія триває протягом 4 тижнів і надалі не пов'язана з лейкемією, припинити прийом іматинібу, доки АКН не повернеться до значень <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math>, а кількість тромбоцитів — до <math>\geq 20 \times 10^9/\text{л}</math>, потім поновити лікування в дозі 200 мг/м<sup>2</sup>.</li> </ol> |
| Неоперабельна дерматофібросаркома випнута (ДФСВ), а також рецидивна та/або метастатична дерматофібросаркома | АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількість тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Припинити лікування іматинібом, доки АКН не становитиме <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}</math>, а кількість тромбоцитів <math>\geq 75 \times 10^9/\text{л}</math>.</li> <li>2. Поновити лікування іматинібом в дозі 600 мг.</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                     |  |                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| у дорослих пацієнтів, що не може бути видалена хірургічним шляхом (при дозі 800 мг) |  | 3. У разі рецидиву АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ та/або кількості тромбоцитів $< 50 \times 10^9/\text{л}$ повторити крок 1 і поновити лікування іматинібом у дозі 400 мг. |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

АКН — абсолютна кількість нейтрофілів.

<sup>a</sup> Спостерігається щонайменше через місяць лікування.

### Особливі популяції

#### Порушення функції печінки

Іматиніб метаболізується головним чином у печінці. Пацієнтам із легким, помірним та тяжким порушенням функції печінки лікарський засіб слід призначати в мінімальній рекомендованій добовій дозі 400 мг. У разі непереносності дозу можна зменшити.

Таблиця 2

#### Класифікація порушень функції печінки

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

ВМН — верхня межа норми, прийнята в лікувальній установі.

АСТ — аспартатамінотрансфераза.

#### Порушення функції нирок

Пацієнтам із порушенням функції нирок або пацієнтам на діалізі лікарський засіб слід призначати в мінімальній рекомендованій початковій дозі 400 мг один раз на добу. Однак таким пацієнтам лікарський засіб призначають з обережністю. Дозу можна зменшити у разі непереносності іматинібу або підвищити у разі недостатньої ефективності.

#### Пацієнти літнього віку

Фармакокінетика іматинібу у пацієнтів літнього віку спеціально не вивчалась. У ході клінічних досліджень за участю 20 % пацієнтів віком від 65 років особливостей у фармакокінетиці іматинібу, пов'язаних із віком, не спостерігалось. Спеціальних рекомендацій щодо дозування для пацієнтів літнього віку немає.

### Діти

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

Безпека та ефективність застосування іматинібу дітям (віком до 18 років) з МДС/МПЗ, ДФСВ, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ у ході клінічних досліджень встановлені не були. Наявні на сьогодні опубліковані дані не дають змоги надати рекомендації щодо дозування.

### Передозування

#### Симптоми

Інформація про випадки прийому іматинібу в дозах, що перевищують рекомендовані терапевтичні, обмежена. Повідомлялося (спонтанно або згадувалось у публікаціях) про поодинокі випадки передозування іматинібу. У разі передозування пацієнта слід обстежити і призначити відповідну підтримувальну терапію. Загалом в описаних випадках передозування відбувалося покращення або зникнення симптомів. Нижче зазначені явища, про які повідомлялося при різних діапазонах доз.

#### Передозування у дорослих

Від 1200 до 1600 мг (тривалість від 1 до 10 днів): нудота, блювання, діарея, висип, еритема, набряк, припухлість, втомлюваність, м'язові спазми, тромбоцитопенія, панцитопенія, абдомінальний біль, головний біль, зниження апетиту.

Від 1800 до 3200 мг (тривалість 6 днів у випадку прийому 3200 мг на добу): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, білірубину, гастроінтестинальний біль.  
6400 мг (разова доза): в 1 пацієнта (опубліковані дані) спостерігалися: нудота, блювання, абдомінальний біль, гарячка, припухлість обличчя, зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів, підвищення рівня трансаміназ.

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

#### Передозування у дітей

У трирічного хлопчика, який прийняв разово 400 мг, спостерігалися: блювання, діарея, анорексія; в іншого трирічного хлопчика після разового прийому іматинібу у дозі 980 мг — зменшення кількості лейкоцитів, діарея.

#### Лікування

У разі передозування пацієнт потребує спостереження і відповідного симптоматичного лікування.

### ***Побічні реакції***

Пацієнти з термінальною стадією злоякісного процесу можуть бути у такому стані, коли важко оцінити причинний зв'язок побічних ефектів з дією лікарського засобу через наявність великої кількості симптомів основного захворювання, його прогресування і одночасне призначення багатьох лікарських засобів.

У ході клінічних досліджень за участю пацієнтів з ХМЛ припинення застосування іматинібу через небажані реакції на лікарський засіб було потрібне 2,4 % пацієнтів з уперше діагностованою ХМЛ, 4 % пацієнтів з ХМЛ у пізній хронічній фазі після неефективної терапії інтерфероном, 4 % пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації після неефективної терапії інтерфероном і 5 % пацієнтів з бластним кризом після неефективної терапії інтерфероном. У випадку ГСП застосування іматинібу було припинено через побічні реакції у 4 % пацієнтів.

Небажані реакції були подібними при усіх показаннях, за винятком двох. У пацієнтів з ХМЛ було 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 локалізації шлунково-кишкової (ШК) пухлини може бути джерелом ШК-кровотеч. ШК та пухлинні кровотечі можуть бути тяжкими, іноді летальними. При обох захворюваннях найчастіше ( $\geq 10$  %) виникали такі пов'язані з досліджуванним засобом небажані реакції, як легка нудота, блювання, діарея, біль у животі, втомлюваність, міалгія, 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 підтримувальних 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. Як свідчать деякі отримані на цей час дані з безпеки, побічні реакції у дітей порівнянні з такими у дорослих пацієнтів з Rh+ ГЛЛ. Профіль безпеки для дітей з Rh+ ГЛЛ є дуже обмеженим, однак нових небезпечних явищ виявлено не було.

Такі небажані реакції, як плевральний випіт, асцит, набряк легень та швидке збільшення маси тіла, з поверхневим набряком або без, можуть разом бути охарактеризовані як

затримка рідини. Зазвичай ці реакції можна лікувати шляхом тимчасового призупинення прийому іматинібу або за допомогою діуретиків та інших відповідних підтримувальних заходів. Однак інколи ці реакції можуть бути серйозними або небезпечними для життя: деякі реакції, що розвинулися у пацієнтів із бластним кризом, мали летальний наслідок (в клінічному анамнезі пацієнтів були плевральний випіт, застійна серцева недостатність та ниркова недостатність). У ході педіатричних клінічних досліджень не було особливих серйозних випадків, пов'язаних із застосуванням іматинібу.

Нижче в таблиці 3 наведено побічні реакції, що зустрічалися частіше, ніж поодинокі випадки. Побічні реакції класифіковано за системами органів та за частотою: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (неможливо встановити за наявними даними).

Таблиця 3

|                                                                                                |                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Інфекції та паразитарні захворювання</i>                                                    |                                                                                                                                                                                              |
| Нечасто                                                                                        | Оперізувальний герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія <sup>1</sup> , синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис |
| Рідко                                                                                          | Грибкова інфекція                                                                                                                                                                            |
| Частота невідома                                                                               | Реактивація гепатиту В*                                                                                                                                                                      |
| <i>Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (зокрема кісти і поліпи)</i> |                                                                                                                                                                                              |
| Рідко                                                                                          | Синдром лізису пухлини                                                                                                                                                                       |
| Частота невідома                                                                               | Крововилив у пухлину / некроз пухлини*                                                                                                                                                       |
| <i>Порушення імунної системи</i>                                                               |                                                                                                                                                                                              |
| Частота невідома                                                                               | Анафілактичний шок*                                                                                                                                                                          |
| <i>Порушення з боку крові та лімфатичної системи</i>                                           |                                                                                                                                                                                              |
| Дуже часто                                                                                     | Нейтропенія, тромбоцитопенія, анемія                                                                                                                                                         |
| Часто                                                                                          | Панцитопенія, фебрильна нейтропенія                                                                                                                                                          |
| Нечасто                                                                                        | Тромбоцитопенія, лімфопенія, пригнічення кісткового мозку, еозинофілія, лімфаденопатія                                                                                                       |
| Рідко                                                                                          | Гемолітична анемія, тромботична мікроангіопатія                                                                                                                                              |
| <i>Порушення обміну речовин та харчування</i>                                                  |                                                                                                                                                                                              |
| Часто                                                                                          | Анорексія                                                                                                                                                                                    |
| Нечасто                                                                                        | Гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, знижений апетит, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія                                        |
| Рідко                                                                                          | Гіперкаліємія, гіпомагніємія                                                                                                                                                                 |
| <i>Порушення психіки</i>                                                                       |                                                                                                                                                                                              |
| Часто                                                                                          | Безсоння                                                                                                                                                                                     |
| Нечасто                                                                                        | Депресія, зниження лібідо, тривожність                                                                                                                                                       |
| Рідко                                                                                          | Сплутана свідомість                                                                                                                                                                          |
| <i>Порушення з боку нервової системи</i>                                                       |                                                                                                                                                                                              |
| Дуже часто                                                                                     | Головний біль <sup>2</sup>                                                                                                                                                                   |
| Часто                                                                                          | Запаморочення, парестезія, порушення смакових відчуттів, гіпестезія                                                                                                                          |
| Нечасто                                                                                        | Мігрень, сонливість, синкопе, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у головний мозок                                                |
| Рідко                                                                                          | Підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва                                                                                                                          |
| Частота невідома                                                                               | Набряк головного мозку*                                                                                                                                                                      |
| <i>Порушення з боку органів зору</i>                                                           |                                                                                                                                                                                              |

|                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Часто                                                                   | Набряк повік, підвищене слюзовиділення, крововилив у кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затьмарення зору                                                                                                                                                                                       |
| Нечасто                                                                 | Подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк                                                                                                                                                                           |
| Рідко                                                                   | Катаракта, глаукома, набряк диска зорового нерва                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Частота невідома                                                        | Крововилив у склисте тіло*                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Порушення з боку органів слуху та рівноваги</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нечасто                                                                 | Вертиго, шум у вухах, втрата слуху                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Порушення з боку серця</i>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нечасто                                                                 | Серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність <sup>3</sup> , набряк легень                                                                                                                                                                                                                  |
| Рідко                                                                   | Аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардіальний випіт                                                                                                                                                                                                  |
| Частота невідома                                                        | Перикардит*, тампонада серця*                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Порушення з боку судинної системи<sup>4</sup></i>                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                                   | Гіперемія, кровотеча                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Нечасто                                                                 | Артеріальна гіпертензія, гематома, субдуральна гематома, відчуття холоду в кінцівках, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно                                                                                                                                                                          |
| Частота невідома                                                        | Тромбоз/емболія*                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                                   | Задишка, носова кровотеча, кашель                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нечасто                                                                 | Плевральний випіт <sup>5</sup> , біль у глотці та гортані, фарингіт                                                                                                                                                                                                                                  |
| Рідко                                                                   | Плевральний біль, фіброз легень, легенева гіпертензія, легенева кровотеча                                                                                                                                                                                                                            |
| Частота невідома                                                        | Гостра дихальна недостатність <sup>11*</sup> , інтерстиціальна хвороба легень*                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Порушення з боку ШКТ</i>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Дуже часто                                                              | Нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                                   | Метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальний рефлюкс, запор, сухість у роті, гастрит                                                                                                                                                                                                                |
| Нечасто                                                                 | Стоматит, утворення виразок у порожнині рота, шлунково-кишкова кровотеча <sup>7</sup> , відрижка, мелена, езофагіт, асцит, виразка шлунка, блювання кров'ю, хейліт, дисфагія, панкреатит                                                                                                             |
| Рідко                                                                   | Коліт, кишкова непрохідність, запальне захворювання кишечника                                                                                                                                                                                                                                        |
| Частота невідома                                                        | Кишкова непрохідність / кишкова обструкція*, перфорація ШКТ*, дивертикуліт*, судинна ектазія антрального відділу шлунка*                                                                                                                                                                             |
| <i>Порушення з боку функції печінки та жовчовивідних шляхів</i>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Часто                                                                   | Підвищення рівня печінкових ферментів                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нечасто                                                                 | Гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Рідко                                                                   | Печінкова недостатність <sup>8</sup> , некроз печінки                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Дуже часто                                                              | Періорбітальний набряк, дерматит/екзема/висипання                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Часто                                                                   | Свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакція фоточутливості                                                                                                                                                                                                  |
| Нечасто                                                                 | Пустульозний висип, забій, посилена пітливість, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до утворення синців, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексофіліативний дерматит, ламкість нігтів, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозні висипи, панікуліт <sup>12</sup> |
| Рідко                                                                   | Гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), зміна забарвлення нігтів, ангіоневротичний набряк, везикулярні висипи, мультиформна еритема, лейкоцитокластичний васкуліт,                                                                                                                |

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | синдром Стівенса — Джонсона, гострий генералізований екзематозний пустульоз, тяжкі шкірні реакції та шкірні висипи, пухирчатка*                                                                                                   |
| Частота невідома                                                     | Синдром пальмарно-плантарної еритродизестезії*, ліхеноїдний кератоз*, червоний плоский лишай*, токсичний епідермальний некроліз*, медикаментозний висип, що супроводжується еозинофілією та системними проявами*, псевдопорфірія* |
| <i>Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини</i> |                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дуже часто                                                           | М'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, зокрема міалгія, артралгія, біль у кістках <sup>10</sup>                                                                                                                        |
| Часто                                                                | Набряк суглобів                                                                                                                                                                                                                   |
| Нечасто                                                              | Скутість у суглобах та м'язах, остеонекроз*                                                                                                                                                                                       |
| Рідко                                                                | М'язова слабкість, артрит, рабдоміоліз/міопатія                                                                                                                                                                                   |
| Частота невідома                                                     | Затримка росту в дітей*                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів</i>                 |                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нечасто                                                              | Нирковий біль, гематурія, гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання                                                                                                                                         |
| Частота невідома                                                     | Хронічна ниркова недостатність                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>     |                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нечасто                                                              | Гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, нерегулярний менструальний цикл, статева дисфункція, біль у сосках, збільшення молочних залоз, набряк мошонки                                                                     |
| Рідко                                                                | Геморагічна кіста жовтого тіла / геморагічна кіста яєчника                                                                                                                                                                        |
| <i>Загальні порушення та реакції у місці введення</i>                |                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дуже часто                                                           | Затримка рідини та набряк, втомлюваність                                                                                                                                                                                          |
| Часто                                                                | Слабкість, підвищення температури тіла, анасарка, озноб, тремтіння                                                                                                                                                                |
| Нечасто                                                              | Біль у грудях, загальне нездужання                                                                                                                                                                                                |
| <i>Відхилення від норми показників лабораторних досліджень</i>       |                                                                                                                                                                                                                                   |
| Дуже часто                                                           | Збільшення маси тіла                                                                                                                                                                                                              |
| Часто                                                                | Зменшення маси тіла                                                                                                                                                                                                               |
| Нечасто                                                              | Підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень креатинфосфокінази крові, підвищений рівень лактатдегідрогенази у крові, підвищений рівень лужної фосфатази крові                                                         |
| Рідко                                                                | Підвищений рівень амілази крові                                                                                                                                                                                                   |

\* Ці типи реакцій були зафіксовані, головним чином, у постмаркетинговий період застосування іматинібу. Вони включають випадки, описані у спонтанних повідомленнях, а також серйозні небажані ефекти, які спостерігалися у тривалих дослідженнях, програмах із розширеним доступом, дослідженнях клінічної фармакології та іспитових дослідженнях застосування поза затвердженими показаннями. Оскільки вказані реакції спостерігалися в популяціях невизначеної чисельності, не завжди можна достовірно визначити їхню частоту або встановити причинно-наслідковий зв'язок із застосуванням іматинібу.

<sup>1</sup> Пневмонія спостерігалася найчастіше у пацієнтів із трансформованою ХМЛ та пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

<sup>2</sup> Головний біль найчастіше виникав у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

<sup>3</sup> На основі розрахунку пацієнто-років, порушення функції серця, зокрема застійна серцева недостатність, частіше спостерігались у пацієнтів із трансформованою ХМЛ, ніж із хронічною фазою ХМЛ.

<sup>4</sup> Відчуття припливу крові найчастіше виникало у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами, а кровотечі (гематоми, геморагії) — у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами та трансформованою ХМЛ (у фазі акселерації та у фазі бластного кризу).

<sup>5</sup> Плевральний випіт частіше спостерігали у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами та пацієнтів із трансформованою ХМЛ (у фазі акселерації та у фазі бластного кризу), ніж у пацієнтів із хронічною фазою ХМЛ.

<sup>6+7</sup> Біль у животі та шлунково-кишкові кровотечі були найчастішими у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

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

<sup>9</sup> М'язово-скелетний біль під час лікування іматинібом або після припинення лікування виникав під час постмаркетингових досліджень.

<sup>10</sup> М'язово-скелетний біль та подібні реакції частіше спостерігались у пацієнтів з ХМЛ, ніж у пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами.

<sup>11</sup> Повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів із пізніми стадіями захворювання, тяжкими інфекціями, тяжкою нейтропенією та іншими серйозними супутніми розладами.

<sup>12</sup> Включаючи вузлувату еритему.

### Відхилення від норми показників лабораторних досліджень

#### *Загальний аналіз крові*

При ХМЛ цитопенія, зокрема нейтропенія та тромбоцитопенія, були постійними в усіх дослідженнях та спостерігалися з вищою частотою при застосуванні високих доз  $\geq 750$  мг (дослідження фази I). Однак поява нейтропенії також має чіткий зв'язок зі стадією захворювання; частота нейтропенії ступеня 3 або 4 (АКН [абсолютна кількість нейтрофілів]  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) була у 4–6 разів вищою при бластному кризі та у фазі акселерації (59–64 % та 44–63 % для нейтропенії та тромбоцитопенії відповідно) порівняно з такими показниками у пацієнтів із вперше діагностованою ХМЛ у хронічній фазі (16,7 % — нейтропенія та 8,9 % — тромбоцитопенія). При вперше діагностованій ХМЛ у хронічній фазі нейтропенія ступеня 4 (АКН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) та тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ ) спостерігались у 3,6 % та  $< 1$  % пацієнтів відповідно. Медіана тривалості епізодів нейтропенії та тромбоцитопенії коливалась від 2 до 3 тижнів та від 3 до 4 тижнів відповідно. Ці явища зазвичай можна лікувати шляхом зменшення дози або перерви у прийомі іматинібу, але в рідкісних випадках вони призводять до остаточного припинення терапії. У педіатричних пацієнтів з ХМЛ найбільш частим проявом токсичності є цитопенія ступеня 3 або 4, в тому числі нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Ці явища в більшості випадків спостерігаються протягом декількох перших місяців терапії.

У ході дослідження за участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними шлунково-кишковими стромальними пухлинами анемія ступеня 3 або 4 виявлена у 5,4 % та 0,7 % пацієнтів відповідно і принаймні у деяких із цих пацієнтів могла бути пов'язана зі шлунково-кишковими або внутрішньопухлинними кровотечами. Нейтропенія ступеня 3 та 4 спостерігалась у 7,5 % та 2,7 % пацієнтів відповідно, а тромбоцитопенія ступеня 3 — у 0,7 % пацієнтів. Ні в одного з пацієнтів не розвинулася тромбоцитопенія ступеня 4. Зменшення кількості лейкоцитів та нейтрофілів спостерігалось переважно протягом перших шести тижнів терапії; надалі показники залишались відносно стабільними.

#### *Біохімічний аналіз крові*

Виражене підвищення рівня трансаміназ ( $< 5$  %) або білірубіну ( $< 1$  %) спостерігалось у пацієнтів з ХМЛ і в більшості випадків лікувалось шляхом зменшення дози або перерви у терапії (медіана тривалості цих епізодів становила приблизно один тиждень). Лікування було остаточно припинене через відхилення від норми в лабораторних показниках печінкової функції менше ніж в 1 % пацієнтів з ХМЛ. У пацієнтів зі шлунково-кишковими стромальними пухлинами (дослідження B2222) спостерігалось 6,8 % випадків підвищення рівня АЛТ (аланінамінотрансферази) ступеня 3 або 4 та 4,8 % випадків підвищення рівня АСТ (аспартатамінотрансферази) ступеня 3 або 4. Підвищення рівня білірубіну відзначалось менше ніж у 3 % пацієнтів.

Повідомлялося про випадки цитолітичного та холестатичного гепатиту і печінкової недостатності; деякі з них мали летальний наслідок, зокрема в одного пацієнта, який приймав високі дози парацетамолу.

#### Опис окремих побічних реакцій

*Реактивація гепатиту В.* Повідомляється про реактивацію гепатиту В у пацієнтів після прийому інгібітору BCR-ABL-тирозинкінази. У деяких випадках це спричинило гостру печінкову недостатність або гепатит з фульмінантним перебігом, що вимагали трансплантації печінки або призводили до летального наслідку.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки по 100 мг: по 10 таблеток у блістері; по 12 блістерів у пачці з картону. Таблетки по 400 мг: по 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** РЕМЕДІКА ЛТД

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності**  
вул. Ахарнон, Лімасол Індастріал Естейт, Лімасол, 3056, Кіпр