

## Форма выпуска, состав и упаковка

Капсулы непрозрачные, размер №3, от светло-желтого до оранжево-желтого цвета, с маркировкой "NVR SH" красными чернилами; содержимое капсул - порошок белого с желтоватым оттенком цвета.

1 капс.

---

иматиниба мезилат

59.75 мг,

---

что соответствует содержанию иматиниба

50 мг

---

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 46 мг, кросповидон - 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 1 мг, магния стеарат - 750 мкг, титана диоксид - 380 мкг, желатин - 47.51 мг, краситель железа оксид желтый - 110 мкг.

*Состав чернил:* краситель железа оксид красный (E172), шеллак, лецитин соевый.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

## Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы. Иматиниб оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена Bcr (breakpoint cluster region) и протоонкогена Abl (Abelson), на клеточном уровне, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Bcr-Abl тирозинкиназу, включая незрелые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по филадельфийской хромосоме хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом.

Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови больных хроническим миелолейкозом.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей ЖКТ, экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией c-Kit рецептора.

Активация рецепторов к факторам роста тромбоцитов или Abl-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза и взрывающей дерматофибросаркомы. Активация c-Kit рецептора тирозинкиназы и рецепторов к факторам роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного [мастоцитоза](#). Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающие в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, c-Kit-рецептора и Abl-фрагмента тирозинкиназы.

При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями отмечалось достоверное увеличение общей выживаемости больных (48.8 мес) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес).

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

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры Гливека оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в 1-й день применения, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме на 7-й или 28-й день.

### ***Всасывание***

После приема внутрь биодоступность препарата составляет в среднем 98%. Коэффициент вариации для AUC составляет 40-60%. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы.

При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение  $C_{\max}$  иматиниба в плазме крови на 11%, AUC - на 7.4%) и замедление скорости всасывания (увеличение  $T_{\max}$  иматиниба в плазме крови на 1.5 ч).

### *Распределение*

Связывание иматиниба с белками плазмы составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислыми  $\alpha$ -гликопротеинами, в незначительной степени - с липопротеинами).

### *Метаболизм*

Иматиниб метаболизируется, главным образом, в печени с образованием основного метаболита (N-деметилированного пиперазинового производного), циркулирующего в системном кровотоке. In vitro метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16% от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

### *Выведение*

После приема одной дозы препарат выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68% - с калом и 13% - с мочой). В неизменном виде выводится около 25% дозы (20% - с калом и 5% - с мочой).  $T_{1/2}$  иматиниба составляет около 18 ч.

При повторных приемах препарата 1 раз/сут фармакокинетические параметры не изменяются, а  $C_{ss}$  иматиниба превышает исходную в 1.5-2.5 раза.

### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пациентов старше 65 лет  $V_d$  увеличивается незначительно (на 12%).

Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8.5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг - 11.8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела пациента.

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Изменения показателей клиренса и  $V_d$  иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами незначительны и не требуют изменения дозы.

У детей и подростков в возрасте до 18 лет, как и у взрослых, иматиниб быстро всасывается после приема внутрь. AUC в диапазоне доз 260 и 340 мг/м<sup>2</sup> сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг соответственно. При сравнении у детей и подростков значений AUC<sub>(0-24)</sub> на 1-й и 8-й дни после повторного приема препарата в дозе 340 мг/м<sup>2</sup> 1 раз/сут отмечается возрастание величины этого показателя в 1.7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (КК > 30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции препарата в плазме в 1.5-2.0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых  $\alpha$ -гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Поскольку препарат незначительно выводится почками, клиренс свободного иматиниба был одинаковым для здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции почек. Корреляции между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

## **Показания**

- впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых;
- Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых;

- впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов;
- системный [мастоцитоз](#) у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit мутации или с неизвестным c-Kit мутационным статусом;
- гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой;
- неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;
- адъювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

### **Режим дозирования**

Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств. Дозы 400 мг и 600 мг/сут следует принимать в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить таблетку или капсулу целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде; таблетки или содержимое капсул разводят водой или яблочным соком. Необходимое количество таблеток или помещают в стакан, заливают жидкостью (приблизительно 50 мл жидкости для таблеток 100 мг и 100 мл - для таблеток 400 мг) и размешивают ложкой; в результате

образуется суспензия. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

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

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания, и с 600 мг до 800 мг/сут у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 мес лечения, цитогенетического ответа через 12 мес терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у детей старше 2 лет основывается на площади поверхности тела. Дозы 340 мг/м<sup>2</sup>/сут рекомендуются у детей с хронической фазой ХМЛ и фазой акселерации. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

При *Rh+ остром лимфобластном лейкозе* рекомендуемая доза Гливека составляет 600 мг/сут.

При *миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях* рекомендуемая доза Гливека составляет 400 мг/сут.

При *неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолях ЖКТ* рекомендуемая доза Гливека составляет 400 мг/сут. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы Гливека с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию Гливеком следует прекратить.

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

При *неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме* рекомендуемая доза Гливека составляет 800 мг/сут.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V с-Kit мутации рекомендуемая доза Гливека составляет 400 мг/сут. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут.

При системном мастоцитозе обусловленном аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов Fip like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

При *гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии (ГЭС/ХЭЛ)* у взрослых пациентов рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. У больных с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сут. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени Гливек® следует назначать в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу

препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у больных, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Гливек® следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз/сут, соблюдая осторожность. Хотя опыт применения Гливека у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек при проведении регулярной процедуры гемодиализа ограничен, у данной категории больных терапию препаратом также можно начинать с 400 мг 1 раз/сут.

При непереносимости Гливека начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности - увеличена.

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и повышении активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше ВГН соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1.5×ВГН и активности печеночных трансаминаз до значения менее 2.5×ВГН.

Терапию Гливеком возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг/сут или с 600 мг до 400 мг/сут, или с 800 мг до 600 мг/сут; у детей - с 340 до 260 мг/м<sup>2</sup>/сут.

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

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений.

При системном мастоцитозе (СМ) и гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR  $\alpha$ -тирозинкиназой (начальная доза Гливек® 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл рекомендуется:

- отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 75\ 000$ /мкл;
- возобновить лечение Гливек® в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых, злокачественных стромальных опухолях ЖКТ, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м<sup>2</sup>) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50 000/мкл рекомендуется:

- отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 75\ 000$ /мкл;
- возобновить лечение Гливек® в дозе, применяемой до прерывания терапии.

В случае повторного снижения числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл следует снова отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 75\ 000$ /мкл, а затем возобновить лечение Гливек® в уменьшенной дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м<sup>2</sup>).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Rh+ остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м<sup>2</sup>) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа

тромбоцитов <10 000/мкл после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

- проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
- если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу Гливека до 400 мг (у детей - 260 мг/м<sup>2</sup>);
- если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей - 200 мг/м<sup>2</sup>);
- если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1000/мкл и тромбоцитов ≥20 000/мкл; затем возобновить лечение Гливеком в дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м<sup>2</sup>).

При *неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической* *выбухающей дерматофибросаркоме* (начальная доза Гливека 800 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл рекомендуется:

- отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл;
- возобновить лечение Гливеком в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл следует снова отменить Гливек® до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл, а затем возобновить лечение Гливеком в уменьшенной дозе 400 мг.

### **Побочное действие**

Профиль безопасности препарата Гливек® хорошо изучен. Большинство больных при применении препарата испытывают те или иные нежелательные явления. Наиболее частыми нежелательными явлениями (>10%), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, [анемия](#), [головная боль](#), диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, [диарея](#), миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. В основном эти нежелательные

явления были легкими или умеренно выраженными. Только 2-5% больных прекращали терапию препаратом Гливек® из-за развития нежелательных явлений. Миелосупрессия, нежелательные явления со стороны ЖКТ, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как при ХМЛ, так и при злокачественных стромальных опухолях ЖКТ. У пациентов с ХМЛ чаще развивается миелосупрессия, а у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ чаще возникают желудочно-кишечные и внутриопухолевые кровотечения.

Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, встречаются чаще при стромальных опухолях ЖКТ.

Другими серьезными нежелательными явлениями при применении иматиниба являются гепатотоксичность, [острая почечная недостаточность](#), гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли к задержка роста у детей. Возможна коррекция дозы препарата в зависимости от степени выраженности нежелательных явлений, вплоть до отмены препарата.

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), в т.ч. отдельные сообщения.

*Инфекционные заболевания:* нечасто

- [герпес](#) простой, [герпес](#) опоясывающий, назофарингит, [пневмония](#)<sup>1</sup>, [синусит](#), воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних отделов дыхательных путей, [грипп](#), инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, [сепсис](#); редко - [микозы](#).

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

*Со стороны системы кроветворения:* очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, [анемия](#); часто - панцитопения, фебрильная нейтропения; нечасто - тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфоаденопатия; редко - гемолитическая [анемия](#).

*Со стороны обмена веществ:* часто - [анорексия](#); нечасто - гипокалиемия, повышение аппетита или снижение аппетита, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, [подагра](#), гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия; редко - гиперкалиемия, гипомагниемия.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - [головная боль](#)<sup>2</sup>; часто - головокружение, нарушение вкуса, парестезии, гипестезия, [бессонница](#); нечасто - геморрагический инсульт, обморок, периферическая невропатия, сонливость, мигрень, нарушение памяти, [ишиас](#), синдром "беспокойных" ног, тремор, [депрессия](#), тревога, снижение либидо; редко - повышенное внутричерепное давление, судороги, неврит зрительного нерва, спутанность сознания.

*Со стороны органа зрения:* часто - отек век, повышение слезоотделения, кровоизлияние в конъюнктиву, [конъюнктивит](#), синдром "сухого" глаза, затуманивание зрения; нечасто - раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склереу глаза, ретинальные геморрагии, [блефарит](#), макулярный отек; редко - [катаракта](#), отек диска зрительного нерва, [глаукома](#).

*Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто - вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - ощущение сердцебиения, застойная [сердечная недостаточность](#)<sup>3</sup>, отек легких, тахикардия, приливы<sup>4</sup>, кровоизлияния<sup>4</sup>; редко - [аритмии](#), фибрилляции предсердий, внезапная остановка сердца, [инфаркт миокарда](#), [стенокардия](#), перикардальный выпот, артериальная гипертензия, гематомы, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, [синдром Рейно](#), снижение АД.

*Со стороны дыхательной системы:* часто - [носовое кровотечение](#), одышка, кашель; нечасто - плевральный выпот<sup>5</sup>, боли в глотке или

гортани, фарингит; редко - плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень часто - тошнота, рвота, [диарея](#), диспепсия, боли в животе<sup>6</sup>; часто - вздутие живота, [метеоризм](#), [запор](#), [гастроэзофагеальный рефлюкс](#), сухость во рту, гастрит, повышение активности печеночных трансаминаз; нечасто - [стоматит](#), изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения<sup>7</sup>, отрыжка, мелена, эзофагит, [асцит](#), язва желудка, рвота кровью, [хейлит](#), дисфагия, панкреатит, гипербилирубинемия, [желтуха](#), гепатит; редко - [колит](#), паралитическая/обтурационная [кишечная непроходимость](#), воспаление кишечника, печеночная недостаточность<sup>9</sup>, некроз печени<sup>9</sup>.

*Дерматологические реакции:* очень часто - периорбитальные отеки, дерматит, [экзема](#), кожная сыпь; часто - отечность лица, зуд, эритема, сухость кожи, эритема, [алопеция](#), ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; нечасто - пустулезная сыпь, ушибы, повышенное потоотделение, [крапивница](#), экхимозы, повышенная предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, [фолликулит](#), петехии, [псориаз](#), пурпура, буллезная сыпь; редко - изменение цвета ногтей, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), [ангионевротический отек](#), многоформная эритема, лейкокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема.

*Со стороны костно-мышечной системы:* очень часто - мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли (в т.ч. миалгии, артралгии, боли в костях<sup>8</sup>); часто - припухание суставов; нечасто - скованность мышц и суставов; редко - мышечная слабость, артриты; частота неизвестна - замедление роста у детей.

*Со стороны мочевыделительной системы:* нечасто - боль в почках, [гематурия](#), [острая почечная недостаточность](#), частое мочеиспускание.

*Со стороны репродуктивной системы:* нечасто - [гинекомастия](#), [эректильная дисфункция](#), меноррагия, нарушение

менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

*Общие реакции:* очень часто - задержка жидкости, отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела; часто - слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, снижение массы тела; нечасто - боль в груди, общее недомогание.

*Со стороны лабораторных показателей:* нечасто - повышение активности ЩФ, КФК, ЛДГ и содержания креатинина в сыворотке крови; редко - повышение активности амилазы в плазме крови.

1 - Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельным и/или метастатическим злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями ЖКТ.

2 - Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными опухолями ЖКТ.

3 - Нежелательные явления со стороны сердца, включая застойную сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (продолжительность наблюдения - 1 год).

4 - Приливы наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельным и/или метастатическими злокачественными опухолями ЖКТ; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельным и/или метастатическим злокачественными опухолями ЖКТ.

5 - Плевральный выпот чаще отмечался у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с ХМЛ в хронической фазе (продолжительность наблюдения - 1 год).

6/7 - Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим злокачественными опухолями ЖКТ.

8 - Мышечно-скелетные боли (в т.ч. миалгии, артралгии, боли в костях) чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельным и/или метастатическим злокачественными опухолями ЖКТ.

9 - Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

При применении препарата Гливек® в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие побочные реакции, перечисленные по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), в т.ч. отдельные сообщения. Взаимосвязь между применением препарата и данными побочными реакциями не установлена (размер популяции пациентов неизвестен).

*Со стороны нервной системы:* нечасто - отек мозга.

*Со стороны органа зрения* редко - кровоизлияния в стекловидное тело.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечасто - тромбозы/эмболии; редко - перикардит, тампонада сердца; очень редко - анафилактический шок.

*Со стороны дыхательной системы:* нечасто - острая дыхательная недостаточность<sup>1</sup>, интерстициальная пневмония.

*Со стороны пищеварительной системы:* нечасто - паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ<sup>2</sup>; редко - дивертикулит.

*Со стороны костно-мышечной системы:* редко - аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия.

*Со стороны половой системы:* очень редко - у женщин кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

*Дерматологические реакции:* нечасто - ладонно-подошвенная эритродизестезия; редко - лихеноидный кератоз, [красный плоский лишай](#), токсический эпидермальный некролиз.

*Аллергические реакции:* очень редко - [анафилактический шок](#).

1 - Имеются отдельные сообщения о развитии выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

2 - Сообщалось об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом.

### **Противопоказания к применению**

- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

*С осторожностью* следует назначать Гливек® пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития [сердечной недостаточности](#), а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

### **Применение при беременности и кормлении грудью**

Противопоказано назначение препарата при беременности и в период лактации.

Женщинам детородного возраста во время терапии Гливеком и как минимум в течение 3 месяцев после следует применять эффективные методы контрацепции.

## **Применение при нарушениях функции печени**

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени Гливек® следует назначать в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

## **Применение при нарушениях функции почек**

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек лечение Гливеком следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз/сут. Хотя опыт применения Гливека у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа ограничен, у данной категории больных терапию препаратом также можно начинать с 400 мг 1 раз/сут.

*С осторожностью* следует назначать Гливек пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

## **Применение у детей**

Опыт лечения Гливеком детей с ХМЛ в возрасте младше 3 лет ограничен.

Препарат противопоказан к применению у детей до 2 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены).

Расчет режима дозирования у детей старше 2 лет основывается на площади поверхности тела. Дозы 340 мг/м<sup>2</sup>/сут рекомендуются у детей с хронической фазой ХМЛ и фазой акселерации. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг.

## **Применение у пожилых пациентов**

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

## **Особые указания**

Лечение Гливеком следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

При обращении с препаратом следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата.

При применении Гливека рекомендуется проводить регулярные клинические исследования периферической крови и контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, ЩФ).

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца.

В связи с тем, что при применении Гливека в 1-2% случаев отмечается выраженная задержка жидкости, рекомендуется регулярно контролировать массу тела пациентов. В случае быстрого неожиданного увеличения массы тела, следует провести обследование больного и при необходимости временно прекратить терапию Гливексом и/или назначить диуретики. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом. При применении препарата отмечалась смерть пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, хронической сердечной и почечной недостаточностью.

При назначении препарата пациентам с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинические исследования периферической крови и печеночных ферментов.

Поскольку имеются сообщения о развитии [гипотиреоза](#) на фоне применения Гливека у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином, необходимо регулярно проводить определение концентрации [ТТГ](#) у данной категории пациентов.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности. Эти

нежелательные явления купируются после введения системных ГКС, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Гливек®.

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

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями в клинических исследованиях III фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12.9% случаев; в исследованиях II фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 больных (5.4%), кровотечения из опухолевых очагов - у 4 пациентов (2.7%).

Кровотечения наблюдались как в органах брюшной полости, так и в печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов. Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями при начале терапии иматинибом.

Во время терапии Гливеком и как минимум в течение 3 месяцев после пациенты должны использовать надежные способы контрацепции.

Выраженное повышение уровня трансаминаз или билирубина отмечалось у менее чем 3% пациентов с ХМЛ и обычно контролировалось снижением дозы препарата или временным прерыванием лечения (средняя продолжительность таких эпизодов составляла около 1 недели).

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата Гливек® следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов.

*Использование в педиатрии*

Опыт лечения препаратом Гливек® детей младше 2 лет с *ХМЛ* ограничен, опыт применения препарата *по другим показаниям* ограничен у пациентов младше 18 лет. Долгосрочные эффекты длительного воздействия Гливека на рост у детей неизвестны. Но т.к. имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих Гливек®.

#### *Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Некоторые побочные реакции препарата, такие как головокружение и затуманивание зрения, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, больным, получающим Гливек®, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности.

#### **Передозировка**

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

*Симптомы передозировки у взрослых:* при приеме препарата Гливек® в дозах 1200-1600 мг в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, [диарея](#), сыпь, эритема, отеки, припухлость (в основном лица), повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, [головная боль](#), снижение аппетита. При приеме препарата в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг/сут в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение содержания в крови КФК, билирубина, желудочно-кишечные боли. При применении препарата Гливек® однократно в дозе 6400 мг (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и

повышение активности печеночных трансаминаз. При приеме препарата в дозе 8-10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

*Симптомы передозировки у детей и подростков:* у ребенка в возрасте 3 лет при приеме препарата однократно в дозе 400 мг отмечались рвота, [диарея](#) и [анорексия](#). В другом случае у ребенка в возрасте 3 лет при приеме Гливека однократно в дозе 980 мг наблюдались снижение числа лейкоцитов и [диарея](#).

*Лечение:* рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот к Гливеку неизвестен.

### **Лекарственное взаимодействие**

При одновременном применении Гливека с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при сочетанном применении Гливека с препаратами - ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазона, фенитоина, фосфенитоина, рифампицина, фенобарбитала или препаратов зверобоя продырявленного, карбамазепина, окскарбазепина, примидона), может привести к усилению метаболизма иматиниба и снижению его концентрации в плазме.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение  $C_{max}$  и AUC симвастатина в 2 и 3.5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Гливек и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид).

Гливек® может увеличивать сывороточные концентрации других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб также ингибирует изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 *in vitro*.

Удлинение протромбинового времени наблюдалось при сочетанном применении с варфарином. При одновременном назначении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии Гливеком, а также при изменении режима дозирования Гливека. В качестве альтернативы следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных производных гепарина.

При комбинации препарата Гливек® с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной печеночной токсичности в виде повышения активности печеночных трансаминаз и гипербилирубинемии.

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

*In vitro* Гливек® ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4.

При применении препарата Гливек® в дозе 400 мг 2 раза/сут вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением  $C_{max}$  и AUC приблизительно на 21%. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с Гливеком, не требуется изменения режима дозирования.

### **Условия и сроки хранения**

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C. Срок годности - 3 года.

### **Условия отпуска из аптек**

Препарат отпускается по рецепту.