

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### ИМАТИНИБ

**Регистрационный номер:**

**Торговое название препарата:** Иматиниб

**Международное непатентованное название:** иматиниб

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав:**

1 капсула 50 мг содержит:

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 59,75 мг, соответствует иматинибу – 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 87,25 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг; магния стеарат – 1,50 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 100 мг содержит:

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 119,50 мг, соответствует иматинибу – 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 174,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг; магния стеарат – 3,00 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; краситель железа оксид желтый (E172) – 0,6286 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; краситель железа оксид желтый (E172) – 0,6286 %; желатин – до 100 %.

**Описание**

*Капсулы 50 мг*

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка капсулы непрозрачные белого или почти белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса от белого со слабым желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

### *Капсулы 100 мг*

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус и крышечка капсулы непрозрачные от желтого с коричневатым до желтого с оранжеватым оттенком цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса от белого со слабым желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, протеин-тирозинкиназы ингибитор

**Код АТХ:** L01XE01

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

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 пациентов с хроническим миелолейкозом.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (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 взрывающейся 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 пациентов (48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.).

Адьювантная терапия препаратом гастроинтестинальных стромальных опухолей в течение 1 года 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 иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в первый день, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме на 7 или 28 день.

#### *Абсорбция*

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

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

#### *Распределение*

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

#### *Метаболизм*

Иматиниб метаболизируется преимущественно в печени с образованием основного метаболита (N-деметилованного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. *In vitro* метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы подобно таковому для иматиниба.

#### *Выведение*

После приема одной дозы препарат выводится из организма в течение 7 дней, преимущественно в виде метаболитов (68 % – кишечником и 13 % – почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20 % – кишечником и 5 % – почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч.

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

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

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков происходит быстрое всасывание препарата при приеме внутрь. AUC у данной группы пациентов в диапазоне доз 260 мг/м<sup>2</sup> 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 первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 340 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph<sup>+</sup> ОЛЛ и др.) было показано, что клиренс иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела, другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на концентрацию иматиниба. Анализ подтвердил, что воздействие иматиниба на детей в диапазоне доз 260 мг/м<sup>2</sup> (не выше 400 мг) и 340 мг/м<sup>2</sup> (не выше 600 мг) 1 раз в день сходно с таковым у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг один раз в день.

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

При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается повышение концентрации препарата в плазме в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-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 концентрацией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

## **Показания к применению**

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph<sup>+</sup>) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых;
- Ph<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный Ph<sup>+</sup> 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 пациентов 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;
- адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей, позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;
- неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

## **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):

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

## **С осторожностью**

*Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.*

Следует с осторожностью назначать препарат Иматиниб 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; при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Противопоказано применение иматиниба при беременности и в период грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

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

Дозы 400 мг и 600 мг в сутки принимают в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема – по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде: содержимое капсул разводят водой или яблочным соком.

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

*При хроническом миелолейкозе* рекомендуемая доза препарата Иматиниб зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе – 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз в сутки. При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии) при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у *детей старше 2-х лет* основывается на площади поверхности тела. Доза 340 мг/м<sup>2</sup> в сутки рекомендуется 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 Ph<sup>+</sup> остром лимфобластном лейкозе* рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 600 мг в сутки.

Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м<sup>2</sup>. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

*При миелодиспластических/миелопролиферативных* заболеваниях рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки.

*При системном мастоцитозе* при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов FIP 1 like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

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

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Иматиниб следует прекратить.

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

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

### ***Пациенты с нарушением функции печени***

Поскольку иматиниб метаболизируется преимущественно в печени, у пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями печени препарат Иматиниб следует применять 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.

### ***Пациенты с нарушением функции почек***

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Иматиниб следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости препарата Иматиниб начальная доза может быть снижена, при недостаточной эффективности – увеличена.

### ***Пациенты пожилого возраста***

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата.

### ***Коррекции 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 активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5xВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5xВГН.

Терапию препаратом Иматиниб возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки, или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей – с 340 мг/м<sup>2</sup> до 260 мг/м<sup>2</sup> в сутки.

### ***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 хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной *FIP1L1-PDGFR* альфа-тирозинкиназой (начальная доза препарата Иматиниб 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 75000$ /мкл;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м<sup>2</sup>), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 75000$ /мкл;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе, применяемой до прерывания терапии;
3. в случае повторного снижения числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиниб 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 Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 600 мг, для детей – 340 мг/м<sup>2</sup>) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 500/мкл и/или числа тромбоцитов < 10000/мкл после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата Иматиниб до 400 мг (у детей – 260 мг/м<sup>2</sup>);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м<sup>2</sup>);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1000$ /мкл и тромбоцитов  $\geq 20000$ /мкл; затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе 300 мг (у детей – 200 мг/м<sup>2</sup>).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза препарата Иматиниб 800 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов  $< 1000/\text{мкл}$  и/или числа тромбоцитов  $< 50000/\text{мкл}$  рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет  $\geq 1500/\text{мкл}$  и тромбоцитов  $\geq 75000/\text{мкл}$ ;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе 600 мг;
3. в случае повторного снижения числа нейтрофилов менее  $1000/\text{мкл}$  и/или числа тромбоцитов менее  $50000/\text{мкл}$  следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в уменьшенной дозе 400 мг.

### **Побочное действие**

Профиль безопасности препарата Иматиниб хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата испытывают те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ ( $> 10\%$ ), 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 НЯ были легкими или умеренно выраженными. Только 2-5 % пациентов прекращали терапию препаратом Иматиниб из-за развития НЯ.

Типы НЯ и частота их развития схожи при приеме препарата Иматиниб взрослыми и детьми с лейкозами.

Миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, 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 НЯ при применении иматиниба являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

Возможна коррекция дозы препарата в зависимости от степени выраженности НЯ, вплоть до отмены препарата.

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и с 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 ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), в том числе отдельные сообщения.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:*

нечасто – герпес простой, герпес опоясывающий, назофарингит, пневмония<sup>1</sup>, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис;

редко – микозы.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):*

редко – синдром Лизиса опухоли.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:*

очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия;

часто – панцитопения, фебрильная нейтропения;

нечасто – тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия;

редко – гемолитическая анемия.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:*

часто – анорексия;

нечасто – гипокалиемия, повышение или снижение аппетита, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, подагра, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия;

редко – гиперкалиемия, гипомагниемия.

*Нарушения психики:*

часто – бессонница;

нечасто – депрессия, тревога, снижение либидо;

редко – спутанность сознания.

*Нарушения со стороны нервной системы:*

очень часто – головная боль<sup>2</sup>;

часто – головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия;

нечасто – мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт;

редко – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

часто – отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения;

нечасто – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек;

редко – катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:*

нечасто – вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

*Нарушения со стороны сердца:*

нечасто – ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность<sup>3</sup>, отек легких, тахикардия, «приливы»<sup>4</sup>;

редко – аритмии, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, повышение артериального давления, гематомы.

*Нарушения со стороны сосудов:*

нечасто – кровоизлияния<sup>4</sup>;

редко – гематомы, субдуральные гематомы, похолодание конечностей, снижение артериального давления, синдром Рейно.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения:*

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.

*Нарушения 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;

нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения<sup>7</sup>, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит;

редко – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:*

часто – повышение активности «печеночных» ферментов;

нечасто – желтуха, гепатит, гипербилирубинемия;  
редко – печеночная недостаточность<sup>9</sup>, некроз печени<sup>9</sup>.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

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

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

очень часто – мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях<sup>8</sup>;  
часто – припухание суставов;  
нечасто – скованность мышц и суставов;  
редко – мышечная слабость, артриты;  
частота неизвестна – замедление роста у детей.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:*

нечасто – боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

нечасто – гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:*

очень часто – задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела;  
часто – слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, снижение массы тела;  
нечасто – боль в груди, общее недомогание.

*Лабораторные и инструментальные исследования:*

нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и содержания креатинина в сыворотке крови;

редко – повышение активности амилазы в плазме крови.

<sup>1</sup>Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

<sup>2</sup>Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

<sup>3</sup>Нежелательные явления со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

<sup>4</sup>«Приливы» наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

<sup>5</sup>Плевральный выпот чаще отмечался у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

<sup>6/7</sup>Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

<sup>8</sup>Мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

<sup>9</sup>Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

При применении препарата Иматиниб в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НЯ. 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 ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), в том числе отдельные сообщения. Связь между применением препарата и нижеперечисленными НЯ не установлена (размер популяции пациентов неизвестен).

*Нарушения со стороны нервной системы:*

нечасто – отек мозга.

*Нарушения со стороны органа зрения:*

редко – кровоизлияния в стекловидное тело.

*Нарушения со стороны сердца и сосудов:*

нечасто – тромбозы/эмболии;

редко – перикардит, тампонада сердца;

очень редко – анафилактический шок.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения:*

нечасто – острая дыхательная недостаточность<sup>1</sup>, интерстициальная пневмония.

*Нарушения со стороны пищеварительной системы:*

нечасто – илеус (кишечная непроходимость), кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ<sup>2</sup>;

редко – дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром).

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:*

нечасто – ладонно-подошвенная эритродизестезия;

редко – лихеноидный кератоз, красный плоский лишай;

очень редко – токсический эпидермальный некролиз;

частота неизвестна – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:*

редко – аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:*

очень редко – у женщин кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

<sup>1</sup>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.

<sup>2</sup>Сообщалось об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом.

### ***Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций***

#### *Угнетение кроветворения*

Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности были максимальными в случае применения препарата в высоких дозах и, видимо, зависели от стадии ХМЛ. В целом, угнетение кроветворения на фоне применения препарата Иматиниб у пациентов с ХМЛ было обратимым и в большинстве случаев не требовало отмены препарата или уменьшения его дозы. Отмена препарата потребовалась в небольшом числе случаев. Также отмечались такие явления, как панцитопения, лимфопения и угнетение кроветворения.

#### *Кровоизлияние/кровотечение*

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное некрозом опухоли). У пациентов с ХМЛ, у которых кроветворение было угнетено уже до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечают кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). Установлено, что у пациентов с

лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения/кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

#### *Отеки и задержка жидкости*

Отеки являются частым побочным эффектом иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и, по-видимому, коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой – отеки нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Та же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство пациентов с отеками и задержкой жидкости являлись лицами пожилого возраста (> 65 лет).

#### *Сыпь и тяжелые кожные нежелательные реакции*

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла самостоятельно проходить, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия.

Сыпь отмечалась примерно у трети всех пациентов, получавших иматиниб по всем показаниям. Часто сыпь сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных, пятнисто-папулезных или эксфолиативных поражений на предплечье, туловище или лице или в виде генерализованной сыпи с системными проявлениями. В большинстве случаев при возникновении сыпи выраженность ее была незначительной, лечения не требовалось. Однако в более редких тяжелых случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона, мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомам (DRESS), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность сыпи уменьшается после назначения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях требуется использовать глюкокортикоидные препараты для системного применения.

#### *Гепатотоксичность*

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении

активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявлялось и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель.

Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождающиеся летальным исходом.

#### *Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника*

У небольшой части пациентов, получавших иматиниб, отмечалось изъязвление ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдались у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. В случае метастазирующих злокачественных стромальных опухолей ЖКТ некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникала у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых ее причиной могут служить метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата в качестве средства адьювантной терапии).

#### *Тяжелые нежелательные явления со стороны дыхательной системы*

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) НЯ отмечались на фоне приема препарата Иматиниб, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательных систем может усугублять тяжесть НЯ.

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

#### **Передозировка**

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

Антидот к препарату Иматиниб неизвестен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

### *Симптомы передозировки у взрослых*

При приеме препарата Иматиниб в дозе 1200-1600 мг в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость в основном лица, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

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

При применении препарата Иматиниб в дозе 6400 мг однократно (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*

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении препарата Иматиниб с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450 (кетконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, позаконазол, вориконазол, телитромицин, ингибиторы протеазы – индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при сочетанном применении препарата Иматиниб с препаратами - ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов из зверобоя продырявленного, противоэпилептических препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к снижению его концентрации в плазме крови.

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 Иматиниб и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин). Препарат Иматиниб может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

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

При сочетанном применении препарата Иматиниб с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования препарата Иматиниб. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных гепаринов.

*In vitro* иматиниб ингибирует О-глюкуронидацию парацетамола, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба с парацетамолом (особенно при использовании высоких доз парацетамола).

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при совместном использовании с иматинибом.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Rh<sup>+</sup> ОЛЛ. Необходимо соблюдать осторожность при совместном использовании иматиниба и химиотерапевтических препаратов в связи с возможным повышением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др. Имеются сообщения о совместном развитии поражения печени при применении иматиниба и аспарагиназы.

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

*In vitro* препарат Иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 системы цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении препарата Иматиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением C<sub>max</sub> и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента

СУР2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с препаратом Иматиниб изменение режима дозирования не требуется.

### **Особые указания**

Лечение препаратом Иматиниб 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.

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

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

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца и почек.

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

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

При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять «активность» печеночных ферментов. Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения препарата Иматиниб у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти нежелательные явления купируются после введения системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Иматиниб.

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 глюкокортикостероидов (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 3 фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9 % случаев; в исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 пациентов (5,4 %), кровотечения из опухолевых очагов – у 4 пациентов (2,7 %).

Кровотечения наблюдались как 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 (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и др.) на всем протяжении терапии иматинибом.

В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии иматинибом.

Во время терапии препаратом Иматиниб и как минимум в течение 3-х месяцев после следует использовать надежные способы контрацепции.

Выраженное повышение активности «печеночных» трансаминаз или билирубина отмечалось менее чем у 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 Иматиниб следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов.

***Влияние на способность выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций***

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим пациентам, получающим Иматиниб, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

**Форма выпуска**

Капсулы 50 мг, 100 мг. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 24, 36, 48, 96, 120 и 180 капсул во флакон или банку, укупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него, из полиэтилена высокого давления.

По 1 флакону или банке или по 2, 3, 4, 8, 10, 12 или 15 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

**Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

**Условия отпуска из аптек**

Отпускается по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение**

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

420095, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 100, оф. 38

**Производитель**

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

или

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

*Претензии потребителей направлять по адресу:*

ООО «Изварино Фарма»

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55

Факс: (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации

ООО «Изварино Фарма»

Е.А. Поспелова