

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета контроля медицинской и  
фармацевтической деятельности  
Министерства здравоохранения и  
социального развития  
Республики Казахстан  
от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400**

**Торговое название**

ИММУТИН®100

ИММУТИН®400

**Международное непатентованное название**

Иматиниб

**Лекарственная форма**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг

**Состав**

Одна таблетка 100мг содержит:

*активное вещество* – иматиниба мезилат 119.47 мг, эквивалентно иматинибу 100 мг

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая РН 101, гидроксипропилцеллюлоза низкой плотности (L-НРС ЛН 11), поливинилпироллидон К 30 (ПВП К 30), целлюлоза микрокристаллическая РН 102, кросповидон (Коллидон CL-F), кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200), магния стеарат

*состав пленочной оболочки Opadry Brown 20A36650*: НРМС 2910– Гипромеллоза 3 сР (Е464), гидроксипропилцеллюлоза (Е463), тальк (Е553b), титана диоксид (Е 171), железа (III) оксид желтый (Е172), железа (III) оксид красный (Е172), железа (III) оксид черный (Е 172).

Одна таблетка 400мг содержит:

*активное вещество* – иматиниба мезилат 477.88 мг, эквивалентно иматинибу 400 мг,

*вспомогательные вещества*: целлюлоза микрокристаллическая РН 101, гидроксипропилцеллюлоза низкой плотности (L-НРС ЛН 11),

поливинилпролидон К 30 (ПВП К 30), кросповидон (Коллидон CL), Кросповидон CL-F (Коллидон CL-F), кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200), магния стеарат,

*состав пленочной оболочки Opadry Brown 20A36650:* НРМС 2910 - Гипромеллоза 3 сР (Е464), гидроксипропилцеллюлоза (Е463), тальк (Е553b), титана диоксид (Е 171), железа (III) оксид желтый (Е172), железа (III) оксид красный (Е172), железа (III) оксид черный (Е 172).

### **Описание**

Таблетки круглой формы, покрытые пленочной оболочкой от коричневого до темно-коричневого цвета, с риской на одной стороне (для дозировки 100 мг). Продолговатые таблетки, покрытые пленочной оболочкой от коричневого до темно-коричневого цвета, с риской на одной стороне (для дозировки 400 мг).

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Ингибиторы протеинкиназы. Иматиниб.

Код АТХ L01XE01

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакокинетика***

Действие иматиниба при однократном применении изучено в диапазоне доз от 25 до 1000 мг. Фармакокинетические профили были изучены в 1-й день применения, а также на 7-й и 28-й день, т.е. в то время, когда была достигнута равновесная концентрация в плазме крови.

#### ***Всасывание***

Биодоступность препарата составляет в среднем 98%. Коэффициент вариации для показателя площади под кривой "концентрация-время" (AUC) составляет 40 – 60 %. При назначении препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания.

#### ***Распределение***

Связывание с белками плазмы крови составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислыми альфа-гликопротеинами, в незначительной степени - с липопротеинами).

#### ***Выведение***

В неизменном виде выводится около 25% дозы (20% - с калом и 5% - с мочой). Остальное количество препарата выводится в виде метаболитов.

Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы.

### **Фармакодинамика**

ИММУТИН®100 и ИММУТИН® 400 эффективно ингибируют фермент Vcr-Abl-тирозинкиназу на клеточном уровне, селективно подавляют

пролиферацию и вызывают апоптоз клеточных линий, позитивных по Vcr-Abl, а также незрелых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (Ph<sup>+</sup>) и при остром лимфобластном лейкозе. ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 селективно ингибируют Vcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови больных хроническим миелолейкозом.

Иматиниб является сильнодействующим ингибитором рецепторов тирозинкиназы для фактора роста тромбоцитов (ТФР), и фактора стволовых клеток (ФЕК), трансмембранной тирозинкиназы (c-Kit), а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые вышеназванными факторами. ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 ингибируют пролиферацию и индуцируют апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих kit-мутации.

Значительная активация ТФР или Vcr-Abl-тирозинкиназы является следствием интеграции с различными белками, или стимуляции синтеза ТФР, которые задействованы в патогенезе МДС/МПЗ (миелодиспластических/миелопрофелиративных) заболеваний, ГЭС/ХЭЛ (гиперэозинофильного синдрома/хронической эозинофильной лейкемии) и неоперабельных рекуррентных и/или метастазирующих бугорковых дерматофибросарком (ДФСБ). Иматиниб ингибирует сигнал к пролиферации клеток, который сопровождается дезактивированный ТФР и деятельность Vcr-Abl-тирозинкиназы.

Эффективность препарата обусловлена общей скоростью гематологического и цитогенетического ответа у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), острым лимфобластным лейкозом (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ), МДС/МПЗ, ДФСБ и объективной скоростью ответа у пациентов со злокачественными опухолями стромы органов пищеварительного тракта.

### **Показания к применению**

- впервые диагностированный хронический миелолейкоз у детей и взрослых;
- хронический миелолейкоз у детей и взрослых в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном-альфа;
- впервые диагностированный позитивный (с присутствием в лейкоцитах филадельфийской хромосомы (Ph<sup>+</sup>)) острый лимфобластный лейкоз (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ) у взрослых пациентов (в составе химиотерапии);
- острый лимфобластный лейкоз (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ) у взрослых пациентов в стадии рецидива или при стойкой толерантности к химиотерапии, в качестве монотерапии;
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания у взрослых пациентов, связанные с активацией рецептора тромбоцитарного фактора роста
- системный мастоцитоз с отсутствием c-Kit мутаций, D816V или при отсутствии данных о мутационном статусе c-Kit у взрослых пациентов;

- гиперэозинофильный синдром и/или хроническая эозинофильная лейкемия у взрослых;
- неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у взрослых пациентов;
- неоперабельные и/или метастатические бугорковые дерматофибросаркомы у взрослых.

### **Способ применения и дозы**

ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 назначается один раз в сутки в дозе 400 мг или 600 мг, тогда как суточная доза 800 мг должна осуществляться по 400 мг дважды в день, утром и вечером. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды.

Для пациентов (в том числе и детей старше 2-х лет), которые не могут проглотить таблетку, её можно растворить в стакане воды или яблочного сока. Необходимое количество таблеток помещают в соответствующий объем жидкости (около 50 мл для одной таблетки 100 мг и 200 мл для 4-х таблеток по 100 мг или одной таблетки по 400 мг) и размешивают, в результате образуется суспензия. Суспензия должна быть принята сразу после приготовления.

*При хроническом миелолейкозе (ХМЛ)* рекомендуемая доза ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе - 600 мг/сут. Препарат следует принимать один раз в сутки во время еды, запивая полным стаканом воды. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется эффект.

Вопрос повышения дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг для пациентов с хронической фазой заболевания и с 600 мг до максимальной 800 мг в сутки для пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе, может рассматриваться при условии отсутствия тяжелых побочных эффектов и при отсутствии нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием.

Такое повышение дозы может быть необходимо в следующих случаях: прогрессирующее заболевание (на любой стадии); отсутствие удовлетворительного гематологического ответа после 3-х месяцев лечения; недостаточный цитогенетический ответ после 12 месяцев терапии; утрата достигнутого ранее гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у детей старше 2 лет базируются на площади поверхности тела (мг/м<sup>2</sup>). Рекомендуются дозы 260 мг/м<sup>2</sup> в сутки при хронической фазе ХМЛ и 340 мг/м<sup>2</sup> в сутки при ХМЛ в фазе акселерации соответственно. Общая суточная доза у детей не должна превышать эквивалентные дозы для взрослых 400 мг и 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на два равных приема - утром и вечером.

*При остром лимфобластном лейкозе с позитивной филадельфийской хромосомой (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ).*

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 составляет 600 мг/день для пациентов с острым лимфобластным лейкозом (Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ).

*При остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) в стадии рецидива или при стойкой толерантности к химиотерапии как монотерапии*

Рекомендованная доза ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 составляет 600 мг/день.

*При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях (МДС/МПЗ).*

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 составляет 400 мг/день для пациентов с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями (МДС/МПЗ).

*При бугорковых дерматофибросаркомах (ДФСБ).*

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 составляет 800 мг/день для пациентов с неоперабельными и/или метастатическими дерматофибросаркомами (ДФСБ).

*При неоперабельных и/или метастатических стромальных опухолях ЖКТ (ГИСО) рекомендуемая доза препарата ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 составляет 400 мг в сутки. Возможно увеличение дозы с 400 до 600 мг или до 800 мг при отсутствии побочных реакций и в случае недостаточного ответа на терапию.*

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока наблюдаются признаки прогрессирования заболевания.

*Дозы при гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии (ГЭС и/или ХЭЛ) составляют 400 мг/день.*

Для пациентов, у которых увеличен уровень активности FIP1L1-PDGFR  $\alpha$ -тирозинкиназы, рекомендована начальная доза -100 мг в сутки. Увеличение дозы до 400 мг в сутки может быть рассмотрено при отсутствии побочных действий и в случае недостаточного ответа на терапию.

*При системном мастоцитозе (СМ).*

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 составляет 400 мг/день для пациентов с СМ с отсутствием с-Kit мутаций Д816В. Для пациентов с СМ, ассоциированным с эозинофилией, когда клональная гематологическая патология связана с синтезом FIP1L1-PDGFR  $\alpha$ -тирозинкиназы, рекомендуемая доза составляет 100 мг/день. Увеличение дозы со 100 мг до 400 мг может быть рассмотрено в отсутствии побочных действий и в случае недостаточного ответа на терапию.

*Индивидуальный подбор дозы при побочных реакциях у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и пациентов с опухолью стромы желудочно-кишечного тракта.*

*Негематологические побочные действия*

В случае появления тяжелых негематологических побочных явлений лечение нужно приостановить до урегулирования нежелательного состояния

больного. Кроме того, нужно оценить риск побочного явления и принять решение относительно продолжения лечения.

При повышении уровня билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы или повышении уровня печеночных трансаминаз, более чем в 5 раз, ИММУТИН® или ИММУТИН 400 нужно отменить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5 и до снижения концентрации печеночных трансаминаз до значения менее 2,5. Лечение Иммутином может быть продолжено в уменьшенных суточных дозах. Для взрослых доза уменьшается с 400 до 300 мг в сутки, или с 600 до 400 мг в сутки, или с 800 до 600 мг в сутки. Для детей - с 260 до 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки или с 340 до 260 мг/м<sup>2</sup> в сутки.

#### Гематологические побочные действия

Рекомендуемое уменьшение дозирования в зависимости от степени развития нейтропении или тромбоцитопении представлено в таблице.

|                                                                            |                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| СМ, ассоциированный с эозинофилией (начальная доза 100 мг)                 | Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) < 1,0 x10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцитов <50 x10 <sup>9</sup> /л  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН® 400 до достижения АКН ≥1,5x10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥75x10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 в предыдущей дозе.</li> </ol>                                                                                                                                                                       |
| ГЭС и ХЭЛ с синтезом α-киназ FIP1L1-PDGFR (начальная доза 100 мг)          | Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) < 1,0 x10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцитов <50 x10 <sup>9</sup> /л  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН® 400 до достижения АКН ≥1,5x10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥75x10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН® 400 в предыдущей дозе.</li> </ol>                                                                                                                                                                      |
| Хроническая фаза ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСО (начальная доза для взрослых – 400мг) | Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) < 1,0 x10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцитов < 50 x10 <sup>9</sup> /л | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 до достижения АКН ≥1,5x10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥75x10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН® 400 в предыдущей дозе.</li> <li>3. В случае повторного снижения АКН &lt;1,0x10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt;50x10<sup>9</sup>/л, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 300 мг.</li> </ol> |
| Хроническая                                                                | Абсолютное                                                                                                   | 1. Приостановить лечение препара-                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                            |                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>фаза ХМЛ (начальная доза для детей в возрасте старше 2 лет - 340 мг/м<sup>2</sup>)</p>                  | <p>количество нейтрофилов (АКН) &lt; 1,0×10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt; 50×10<sup>9</sup>/л</p>                                               | <p>том ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 до достижения АКН ≥1,5х10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥75х10<sup>9</sup>/л.</p> <p>2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 в предыдущей дозе (то есть в дозе, которая применялась до развития тяжелой побочной реакции).</p> <p>3. В случае повторного снижения АКН &lt;1,0×10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt;50×10<sup>9</sup>/л повторить шаг 1 и возобновить лечение препаратом в дозе 260мг/м<sup>2</sup>.</p>                                                            |
| <p>ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза, Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ (начальная доза для взрослых - 600 мг)</p> | <p>Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) &lt;0,5х10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt;10х10<sup>9</sup>/л после одного и более месяцев лечения</p> | <p>1. Проверить связь цитопении с лейкемией (биопсия).</p> <p>2. В случае связи цитопении с лейкемией уменьшить дозу до 400 мг (у детей - 260 мг/м<sup>2</sup>).</p> <p>3. В случае, когда цитопения сохраняется на протяжении 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг.</p> <p>4. В случае, когда цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и не связана с лейкемией, приостановить лечение ИММУТИНОМ®100 или ИММУТИНОМ®400 до достижения АКН ≥ 1 х10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥ 20 х10<sup>9</sup>/л, потом уменьшить дозу до 300 мг.</p> |
| <p>ДФСБ - Начальная доза 800 мг</p>                                                                        | <p>Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) &lt; 1,0 х10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt;50 х10<sup>9</sup>/л</p>                                   | <p>1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 до достижения АКН ≥1,5х10<sup>9</sup>/л и тромбоцитов ≥75х10<sup>9</sup>/л.</p> <p>2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 в предыдущей дозе.</p> <p>3. В случае повторного снижения АКН &lt;1,0х10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцитов &lt;50х10<sup>9</sup>/л, повторить</p>                                                                                                                                                                         |

|  |  |                                            |
|--|--|--------------------------------------------|
|  |  | шаг 1 и возобновить лечение в дозе 400 мг. |
|--|--|--------------------------------------------|

#### *Печеночная недостаточность*

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с незначительными, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени следует назначать минимально рекомендованную дозу 400 мг в сутки. Дозу можно уменьшить, если у пациента развивается недопустимый токсический эффект.

#### *Почечная недостаточность*

Поскольку почечный клиренс препаратов ИММУТИН®100 и ИММУТИН®400 незначительный, у пациентов с почечной недостаточностью снижение общего клиренса организма не ожидается. Однако при тяжелой почечной недостаточности рекомендуется соблюдать осторожность. Дозу можно уменьшить, если у пациента развивается недопустимый токсический эффект.

#### *Пожилые пациенты*

У пациентов преклонного возраста фармакокинетика в полной мере не исследовалась.

Специальных рекомендаций по дозированию для пациентов старше 65 лет не требуется.

#### **Побочные действия**

На развернутой стадии хронического миелолейкоза или стромальных опухолей ЖКТ больные могут иметь множественные сопутствующие нарушения, затрудняющие оценку побочных действий из-за целого ряда симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных препаратов.

У большинства пациентов на определенном этапе лечения возникали побочные действия легкой или умеренной степени; отмена препарата в связи с побочными действиями отмечалась лишь у 2% недавно диагностированных больных, 4% пациентов в поздней хронической фазе после неудачного лечения интерфероном, 4% пациентов в ускоренной фазе после неудачной терапии интерфероном и у 5% больных с бластным кризом после неудачной терапии интерфероном. В клинических исследованиях на пациентах со стромальными опухолями ЖКТ отмена назначения из-за побочных эффектов препарата потребовалась в 4% случаев.

Побочные эффекты сходны по обеим нозологиям за двумя исключениями. У пациентов со стромальными опухолями ЖКТ не отмечалась миелосупрессия, а внутриопухолевые кровотечения отмечались только у данной группы.

Наиболее частыми побочными действиями, связанными с приемом препарата, были легкая тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли, усталость, миалгия и судороги мышц, сыпь, которые легко купировались. Часто отмечались периферические отеки, преимущественно в периорбитальной области или отеки нижних конечностей. Однако они редко



имели выраженный характер и хорошо поддавались терапии диуретиками, а у некоторых больных проходили после снижения дозы иматиниба.

При комбинированном лечении препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 с высокими дозами химиотерапевтических препаратов у пациентов с Ph<sup>+</sup>-ОЛЛ встречались проявления транзиторного нарушения функции печени в виде повышенного уровня трансаминаз и гипербилирубинемии.

Сочетанные побочные действия, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрая прибавка массы тела с периферическими отеками или без них, могут быть в целом квалифицированы как «задержка жидкости». Для устранения вышеуказанных побочных эффектов обычно на время прекращают терапию препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400, применяют диуретики. Тем не менее, в некоторых случаях эти явления достигали степени серьезных и даже угрожающих жизни. Например, зафиксирован один смертельный случай у пациента с бластным кризом и комплексом таких клинических нарушений, как плевральный выпот, застойная сердечная недостаточность и почечная недостаточность.

Побочные действия, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже с указанием частоты их возникновения.

Определение частоты: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 \leq 1/10$ ), иногда ( $\geq 1/1000 < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 < 1/1000$ ), очень редко ( $\leq 1/10000$ ), включая отдельные случаи.

#### *Очень часто*

- увеличение массы
- нейтропения, тромбоцитопения, анемия
- головная боль
- диспепсия, боль в животе, тошнота, рвота, диарея
- периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь
- мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли (миалгия, артралгия, костные боли)
- задержка жидкости, отеки
- утомляемость

#### *Часто*

- фебрильная нейтропения, панцитопения
- анорексия, нарушение вкуса, изъязвления в ротовой полости
- головокружение, нарушения сна
- парестезия, гипестезия
- конъюнктивит, повышение слезоотделения, «затуманивание зрения», синдром «сухого» глаза
- эпистаксия, диспноэ, носовое кровотечение, кашель
- гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит, метеоризм, запор
- повышение активности печеночных ферментов
- отечность лица, век
- зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, реакции фотосенсибилизации
- припухание суставов

- лихорадка, слабость, озноб, дрожь, ночная потливость, одышка
- носовое кровотечение
- выпадение волос, облысение
- снижение массы тела

*Иногда*

- сепсис, пневмония
- герпес простой, герпес опоясывающий, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, целлюлит, синусит
- дегидратация, повышенное потоотделение
- гиперурикемия, подагра
- гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипофосфатемия
- нарушения аппетита: повышение или понижение
- мигрень, сонливость, обморок, нарушение памяти
- депрессия, тревожность, снижение либидо
- раздражение глаз, кровоизлияния в конъюнктиву глаза, блефарит, макулярный отек, реакции фотосенсибилизации,
- вертиго, шум в ушах, снижение слуха
- сердечная недостаточность, тахикардия; артериальная, гипертензия, гипотензия, гиперемия лица
- отек легких
- похолодание конечностей, синдром Рейно
- кашель, плевральный выпот, фаринго-ларингеальная боль
- стоматит, дисфагия, эзофагит, отрыжка, язва желудка, панкреатит, желудочно-кишечные кровоизлияния, рвота кровью, непроходимость кишечника, перфорация кишечника, асцит, мелена
- геморрагический инсульт
- желтуха, гепатит, гипербилирубинемия
- петехии, кровоподтеки, гематомы, геморрагии
- повреждение ногтей, пурпура, гипотрихоз, хейлит, гиперпигментация, псориаз, эксфолиативный дерматит и буллезная сыпь, крапивница
- ишиас, суставная и мышечная скованность, радикулит, периферическая нейропатия, синдром «усталых» ног, тремор, отечность суставов
- почечная недостаточность, боль в области почек, усиление мочевыделения, гематурия
- гинекомастия, увеличение молочных желез, боль в сосках, меноррагия, отек мошонки, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция
- сильное недомогание
- повышение температуры тела (гипертермия)

*Редко*

- спутанность сознания, нарушения памяти, обморок
- геморрагический инсульт
- периферическая нейропатия, гипостезия, сонливость, судороги, повышение внутричерепного давления, мигрень

- папилоэдема, ретинальная геморрагия, геморрагии в стекловидном теле, отек диска, отек зрительного нерва, глаукома, катаракта
  - слуховые и вестибулярные нарушения
  - мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, перикардальный выпот, перикардит, тампонада сердца, тромбоз/эмболия, стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердца
  - пневмофиброз, интерстициальная пневмония, легочная гипертензия, легочное кровотечение
  - колит, дивертикулит, илеус, воспаление кишечника, кишечная непроходимость, опухолевые кровотечения/опухолевый некроз, перфорация кишечника
  - панкреатит
  - печеночная недостаточность, некротический гепатит
  - ангиневротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей
  - асептический некроз/остеонекроз бедра
  - анасарка
- Очень редко*
- отек мозга, повышение внутричерепного давления, конвульсии

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к иматинибу и другим компонентам препарата
- беременность и период лактации
- детский возраст до 2 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

При совместном применении ИММУТИНа®100 или ИММУТИНа®400 с:

- препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450 (например кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин), возможно увеличение концентрации иматиниба в плазме крови. Имеются сведения об увеличении  $C_{max}$  на 26% и AUC на 40% при разовом одновременном применении иматиниба и кетоконазола;
- препаратами, являющимися индукторами CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, или препаратов зверобоя (*hypericum perforatum*), действие иматиниба может быть ослаблено. Для пациентов, которым показан рифампицин или другие индукторы CYP 3A4, должны рассматриваться альтернативные терапевтические средства с меньшей способностью индуцировать ферменты;
- с симвастатином - иматиниб увеличивает  $C_{max}$  и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно;
- с варфарином - наблюдалось удлинение протромбинового времени.

В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных производных гепарина.

- кумариновыми производными - необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и в конце терапии иматинибом, а также при изменении режима дозирования ИММУТИНа®100 или ИММУТИНа®400.

ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 может повышать концентрацию в плазме крови других лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 (например, триазоло-бензодиазепинов, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторов ГМГ-КоА – редуктазы).

ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим, надо учитывать возможность усиления эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с ИММУТИНом. Препарат ингибирует O-глюкуронидацию парацетамола/ ацетаминофена.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорином или пимозидом), после тиреоидэктомии с  $\alpha$ -тироксинам, в составе комбинированной химиотерапии с  $\alpha$ -аспарагиназой.

### **Особые указания**

С целью уменьшения риска возникновения нежелательных явлений со стороны ЖКТ следует принимать препарат во время еды, запивая значительным количеством воды.

В связи с тем, что при применении иматиниба в 1-2% случаев отмечалась выраженная задержка жидкости (плевральный выпот, периферические отеки, отек легких, асцит), поэтому пациентов рекомендуется регулярно взвешивать. В случае быстрого неожиданного увеличения массы тела следует провести обследование больного и при необходимости назначить соответствующую поддерживающую терапию и уход.

Следует с осторожностью назначать Иммутин®100 или ИММУТИН®400 пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

*Пациенты с нарушением функции печени.* Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функций печени ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 следует назначать в минимальной суточной дозе - 400мг. Следует соблюдать осторожность при назначении иматиниба пациентам при комбинированной терапии с высокими дозами химиопрепаратов у пациентов с  $\text{Ph}^+$ -ОЛЛ, так как наблюдаются проявления гепатотоксического действия, транзиторного нарушения функции печени в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирубинемии, а также

возможно развитие некроза гепатоцитов и острой печеночной недостаточности, поэтому рекомендуется регулярный контроль биохимических анализов крови для определения показателей функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза). В случае возникновения нежелательных токсических эффектов рекомендуется уменьшить дозу ИММУТИН® a100 или ИММУТИНа®400 или временно отменить препарат.

*Пациенты с нарушением функции почек.* Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек лечение ИММУТИН® ом100 или ИММУТИНом®400 следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400мг 1 раз в сутки. Хотя опыт применения иматиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при регулярном проведении процедуры гемодиализ ограничен, все же у данной категории больных лечение ИММУТИН® ом100 или ИММУТИНом® 400 также можно начинать с 400мг 1 раз в сутки. При непереносимости препарата начальная доза может быть снижена, а при недостаточной эффективности – увеличена.

Во время терапии ИММУТИН® ом100 или ИММУТИНом®400 следует систематически проводить полный клинический анализ периферической крови. При применении препарата у больных хроническим миелолейкозом отмечены нейтропения, гиперэозинофилия и тромбоцитопения, однако их возникновение зависит от фазы заболевания. При бластном кризе и в фазе акселерации эти нежелательные явления встречаются чаще, чем в хронической фазе заболевания.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, могут быть ассоциированы с высоким уровнем эозинофилов. При возникновении этих нежелательных явлений рекомендуется временно отменить препарат или уменьшить дозу.

*Пациенты с нарушением функции сердца.* У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока, левожелудочковой недостаточности. Эти нежелательные явления купируются после введения системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения и временной отмены ИММУТИН® a100 или ИММУТИНа® 400.

*У пациентов с МДС/МПЗ и высоким уровнем эозинофилов* следует проводить ЭКГ-исследование и определять сывороточный уровень тропонина. При выявлении отклонений от нормы, в начале терапии следует рассмотреть возможность применения системных глюкокортикостероидов (1-2мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с ИММУТИН® ом100 или ИММУТИНом® 400.

У (5,4%) пациентов с ГИСО были отмечены кровотечения ЖКТ и у 2,7% пациентов кровоточивость в месте опухолевых метастазов. Отмечались как внутрибрюшные, так и внутрипеченочные опухолевые геморрагии, в зависимости от локализации опухолевых очагов.

Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения Иматиниба у пациентов перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином, необходимо регулярно проводить определение уровня тиреотропного гормона у данной категории больных.

#### *Применение в педиатрии*

Клинический опыт лечения детей в возрасте до 2-х лет ограничен.

#### *Беременность и период лактации*

В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Выявлено токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако потенциальный риск для плода пока неизвестен. ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда это жизненно необходимо, однако в этих случаях следует предупредить пациентку о наличии потенциального риска для плода. Женщинам детородного возраста во время терапии препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 следует применять эффективные методы контрацепции.

Женщинам, принимающим ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400, следует отказаться от кормления грудью.

#### *Особенности влияния на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами*

Пациенты должны быть проинформированы, что у них могут появиться нежелательные реакции типа обморока или нечеткости зрения во время лечения препаратом ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими потенциально опасными механизмами.

### **Передозировка**

*Симптомы:* тошнота, рвота, диарея, боль в животе, головная боль, сниженный аппетит, слабость, гипертермия, высыпания, эритема, эдема, отек, утомляемость, тромбоцитопения, панцитопения, повышение уровня креатинина в сыворотке, асцит, повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение уровня билирубина, мышечные судороги.

Имеются сообщения об отдельных случаях передозировки препарата. В одном случае при приеме иматиниба в дозе 1200 мг в течение 6 дней у пациента с ХМЛ в фазе бластного криза из побочных явлений отмечены: повышение уровня креатинина в сыворотке крови 1 степени, асцит 2 степени, повышение активности печеночных трансаминаз, увеличение уровня билирубина 3 степени. Также имеется сообщение о развитии сильных мышечных судорог после приема иматиниба в дозе 1600 мг в сутки в течение 6 дней.

*Лечение:* рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия. Антидот к препарату ИММУТИН®100 или ИММУТИН®400 неизвестен.

**Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток (для дозировки 100 мг) или по 5 таблеток (для дозировки 400 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1, 6 или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 100 мг) или по 6 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 400 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

Не применять после истечения срока хранения

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

**Владелец регистрационного удостоверения**

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

***Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара):***

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»  
Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz)