

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**27.06.14 № 437**  
**Ресстраційне посвідчення**  
**№ UA/13695/01/01**  
**UA/13695/01/02**

**ЗМІНИ ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**17.02.2016 № 104**  
**Ресстраційне посвідчення**  
**№ UA/13695/01/01**  
**UA/13695/01/02**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**АЛВОТІНІБ**  
**(ALVOTINIB)**

**Склад:**

*діюча речовина:* imatinib;

1 таблетка містить іматинібу мезилату 119,5 мг або 478,0 мг еквівалентно іматинібу 100 мг або 400 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, повідон, кросповідон (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

*плівкова оболонка:* гіпромелоза, поліетиленгліколь, тальк, заліза оксид червоний (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172).

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

**Фармакотерапевтична група.**

Антинеопластичні засоби. Інші антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Іматиніб.  
Код АТС L01X E01.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

- Лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з уперше діагностованою позитивною (Ph+) (з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми (bcr-abl)) хронічною мієлоїдною лейкемією (ХМЛ), для яких трансплантація кісткового мозку не розглядається як перша лінія терапії;
- лікування пацієнтів (дорослих та дітей) з (Ph+ХМЛ) у хронічній фазі після невдалої терапії інтерфероном альфа або у фазі акселерації, або у фазі бластної кризи захворювання;
- у складі хіміотерапії дорослих пацієнтів з уперше діагностованою позитивною гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ГЛЛ) з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми;
- як монотерапія дорослих пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією (Ph+ГЛЛ) у стадії рецидиву або яка важко піддається лікуванню;
- лікування дорослих пацієнтів з мієлодиспластичними/мієлопроліферативними захворюваннями (МДС/МПЗ), пов'язаними з перебудовою гена рецептора тромбоцитарного фактора росту (ТФР);
- лікування дорослих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) та/або хронічною еозинофільною лейкемією (ХЕЛ) з перебудовою генів FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ;

Ефект від застосування Алвотінібу при трансплантації кісткового мозку недостатньо вивчений.

Препарат показаний також для:

- лікування дорослих пацієнтів з Kit (CD117)-позитивними неоперабельними та/або метастатичними злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП);
- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів, у яких існує високий ризик рецидиву Kit (CD117)-позитивних злоякісних гастроінтестинальних стромальних пухлин (ГІСП) після резекції. Пацієнти з низьким чи мінімальним ризиком можуть не отримувати ад'ювантну терапію;
- лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною випираючою дерматофібросаркомою, (*dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP)), та дорослих пацієнтів з рецидивуючою та/або метастатичною дерматофібросаркомою (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом.

### **Протипоказання.**

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

### **Спосіб застосування та дози.**

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

Призначені дози слід приймати перорально під час їди, запиваючи великою кількістю води, щоб звести до мінімуму ризик подразнення травного тракту. Препарат у дозах 400 або 600 мг призначають 1 раз на добу, тоді як дозу 800 мг слід призначати по 400 мг 2 рази на добу, вранці і ввечері.

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

### **Дозування при хронічному мієлолейкозі (ХМЛ)**

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

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

Рекомендована доза Алвотінібу для пацієнтів із бластним кризом становить 600 мг на добу. Бластний криз визначається як кількість бластів  $\geq 30$  % у крові чи в кістковому мозку або за наявністю екстремедулярних проявів захворювання, крім гепатоспленомегалії.

Тривалість лікування: є дані, що лікування препаратом продовжувалось до прогресування захворювання. Ефект припинення лікування після досягнення повної цитогенетичної відповіді не вивчався.

Питання щодо збільшення дози з 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів із хронічною фазою захворювання або з 600 мг до максимум 800 мг (по 400 мг 2 рази на добу) для пацієнтів з фазою акселерації або бластним кризом можна розглядати за умови відсутності тяжких небажаних побічних реакцій та тяжкої не пов'язаної з лейкемією нейтропенії або тромбоцитопенії у таких ситуаціях: прогресування захворювання (в будь-який час); відсутність задовільної гематологічної відповіді після принаймні 3 місяців лікування; відсутність цитогенетичної відповіді після 12 місяців лікування; втрата раніше досягнутої гематологічної та/або цитогенетичної відповіді. Після збільшення дози пацієнти потребують ретельного моніторингу з огляду на ймовірність підвищення частоти небажаних реакцій.

### **Дозування при ХМЛ у дітей**

Дозування для дітей віком від 2 років повинно залежати від площі поверхні тіла ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ). Для дітей з ХМЛ у хронічній та прогресуючій фазі рекомендована доза становить  $340 \text{ мг}/\text{м}^2$  на добу (не

перевищуючи максимальну добову дозу 800 мг). Препарат можна призначати 1 раз на добу або альтернативно добову дозу розділити на 2 прийоми – вранці та ввечері. Рекомендовані дози на даний час встановлено з огляду на досвід застосування препарату невеликій кількості дітей. Немає досвіду застосування препарату Алвотініб дітям віком до 2 років.

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

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

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

Схема лікування: на основі існуючих даних доведено ефективність та безпеку препарату при застосуванні в дозі 600 мг/добу в комбінації з хіміотерапією у фазах індукції, консолідації та підтримувальній фазі хіміотерапії для дорослих пацієнтів із вперше діагностованою Ph+ГЛЛ. Тривалість терапії Алвотінібом можна змінювати залежно від обраної програми лікування, але в більшості випадків більш тривалий прийом Алвотінібу дає кращі результати.

Для дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною Ph+ГЛЛ монотерапія Алвотінібом у дозі 600 мг на добу є безпечною, ефективною і може проводитися, доки хвороба не почне прогресувати.

*Дозування при мієлодиспластичних/мієлопроліферативних захворюваннях (МДС/МПЗ)*

Рекомендована доза препарату для лікування пацієнтів з МДС/МПЗ становить 400 мг на добу.

Тривалість лікування: на цей час є дані щодо завершення тільки одного дослідження; лікування препаратом продовжувалось до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 47 місяців (24 дні – 60 місяців).

*Дозування при ГЕС/ХЕЛ*

Рекомендована доза препарату для лікування пацієнтів з ГЕС/ХЕЛ становить 100 мг на добу. Підвищення дози зі 100 мг до 400 мг можна розглянути для пацієнтів, у яких не спостерігається побічних реакцій, і якщо відповідь на лікування недостатньо ефективна.

Лікування слід продовжувати доти, доки пацієнт продовжує отримувати від нього користь.

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

Рекомендована доза препарату для лікування пацієнтів з неоперабельною та/або метастатичною злоякісною гастроінтестинальною стромальною пухлиною становить 400 мг на добу. Дані щодо впливу збільшення дози із 400 мг до 600 мг або 800 мг для пацієнтів, у яких хвороба прогресує на тлі низьких доз, обмежені.

Тривалість лікування: у ході досліджень лікування препаратом продовжувалось до прогресування захворювання. На момент проведення аналізу медіана тривалості лікування становила 7 місяців (від 7 днів до 13 місяців). Ефект припинення лікування після досягнення відповіді не вивчався.

Рекомендована доза Алвотінібу для ад'ювантного лікування дорослих пацієнтів після резекції гастроінтестинальних стромальних пухлин становить 400 мг на добу. Оптимальну тривалість лікування поки що не встановлено. Тривалість лікування в дослідженнях, що проводились з метою обґрунтування застосування препарату при цьому показанні, становила 36 місяців.

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

Рекомендована доза Алвотінібу для лікування дорослих пацієнтів з DFSP становить 800 мг на добу.

### Корекція дози при розвитку побічних ефектів.

#### Негематологічні побічні ефекти.

У разі розвитку тяжких негематологічних побічних ефектів при застосуванні препарату слід припинити лікування до покращання стану пацієнта. Пізніше лікування можна продовжити з урахуванням тяжкості побічних ефектів, що спостерігалися при попередньому дозуванні.

При рівні білірубіну, в 3 рази вищому за верхню межу норми (або при підвищенні рівня печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів від верхньої межі норми), слід припинити застосування препарату до встановлення рівня білірубіну, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 1,5 раза, а трансаміназ – до рівня, що перевищує верхню межу норми менше ніж у 2,5 раза. Лікування препаратом можна продовжити у знижених добових дозах. Для дорослих дозу слід знижувати з 400 до 300 мг/добу або з 600 до 400 мг/добу, або з 800 мг до 600 мг, а для дітей – з 340 до 260 мг/м<sup>2</sup> на добу.

#### Гематологічні побічні ефекти

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

Таблиця 1

Показання	Лабораторні показники	Рекомендації
ГЕС (початкова доза 100 мг)	АКН < 1×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 50×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Припинити лікування препаратом Алвотініб доти, доки АКН буде ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/л і кількість тромбоцитів буде ≥ 75×10<sup>9</sup>/л.</li><li>2. Поновити лікування препаратом в попередній дозі (тобто у дозі до розвитку тяжкої побічної реакції).</li></ol>
Хронічна фаза ХМЛ, МДС/МПЗ, ГСП (початкова доза 400 мг) ГЕС/ХЕЛ (доза 400 мг)	АКН < 1×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 50×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Припинити лікування препаратом Алвотініб доти, доки АКН буде ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/л і кількість тромбоцитів буде ≥ 75×10<sup>9</sup>/л.</li><li>2. Поновити лікування препаратом у попередній дозі (тобто у дозі до розвитку тяжкої побічної реакції).</li><li>3. У разі рецидиву (АКН &lt; 1×10<sup>9</sup>/л та/або тромбоцитів &lt; 50×10<sup>9</sup>/л) повторити крок 1 і поновити прийом Алвотінібу у зменшеній дозі 300 мг.</li></ol>
Діти віком від 2 років з хронічною фазою ХМЛ (доза 340 мг/м <sup>2</sup> )	АКН < 1×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 50×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Припинити лікування препаратом Алвотініб, доки АКН не становитиме ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/л і кількість тромбоцитів – ≥ 75×10<sup>9</sup>/л.</li><li>2. Поновити лікування препаратом Алвотініб у попередній дозі (тобто у дозі до розвитку тяжкої побічної реакції).</li><li>3. У разі рецидиву (АКН &lt; 1×10<sup>9</sup>/л та/або кількість тромбоцитів &lt; 50×10<sup>9</sup>/л) повторити крок 1 і поновити лікування препаратом Алвотініб у дозі 260 мг/м<sup>2</sup>.</li></ol>

Фаза прогресування і бластного кризу при ХМЛ, Ph+ГЛЛ (початкова доза 600 мг)	<sup>a</sup> АКН < 0,5×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 10×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перевірити зв'язок цитопенії з лейкемією (пункція або біопсія кісткового мозку).</li> <li>2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, знизити дозу препарату до 400 мг.</li> <li>3. Якщо цитопенія зберігається протягом 2 тижнів, знизити дозу до 300 мг.</li> <li>4. Якщо цитопенія зберігається протягом 4 тижнів і не пов'язана з лейкемією, припинити прийом препарату Алвотініб до досягнення рівня АКН ≥ 1×10<sup>9</sup>/л і кількість тромбоцитів ≥ 20×10<sup>9</sup>/л, потім поновити лікування в дозі 300 мг.</li> </ol>
Фаза акселерації ХМЛ або бластний криз у педіатричних пацієнтів (початкова доза 340 мг/м <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> АКН < 0,5×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 10×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Перевірити, чи цитопенія пов'язана з лейкемією (аспірація або біопсія кісткового мозку).</li> <li>2. Якщо цитопенія не пов'язана з лейкемією, зменшити дозу Алвотінібу до 260 мг/м<sup>2</sup>.</li> <li>3. Якщо цитопенія триває протягом 2 тижнів, додатково зменшити дозу до 200 мг/м<sup>2</sup>.</li> <li>4. Якщо цитопенія триває протягом 4 тижнів і надалі не пов'язана з лейкемією, слід припинити прийом препарату, доки АКН не повернеться до значень ≥ 1×10<sup>9</sup>/л, а кількість тромбоцитів – до значень ≥ 20×10<sup>9</sup>/л, потім поновити лікування в дозі 200 мг/м<sup>2</sup>.</li> </ol>
Неоперабельна випираюча дерматофібросаркома ( <i>dermatofibrosarcoma protuberans</i> (DFSP)) та рецидивуюча та/або метастатична дерматофібросаркома (DFSP), які не можуть бути видалені хірургічним шляхом (при дозі 800 мг), у дорослих пацієнтів	АКН < 1×10 <sup>9</sup> /л та/або кількість тромбоцитів < 50×10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Припинити лікування препаратом Алвотініб, доки АКН не становитиме ≥ 1,5×10<sup>9</sup>/л та кількість тромбоцитів ≥ 75×10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Поновити лікування препаратом Алвотініб у дозі 600 мг.</li> <li>3. У разі рецидиву АКН &lt; 1,0×10<sup>9</sup>/л та/або кількості тромбоцитів &lt; 50×10<sup>9</sup>/л повторити крок 1 і поновити лікування препаратом Алвотініб у дозі 400 мг.</li> </ol>

АКН – абсолютна кількість нейтрофілів

<sup>a</sup> спостерігається щонайменше через 1 місяць лікування

### Особливі популяції

#### Застосування в педіатрії.

Досвід лікування дітей з ХМЛ віком до 2 років відсутній. Досвід лікування дітей з Ph+ГЛЛ обмежений, а з МДС/МПЗ, випираючою дерматофібросаркомою, ГІСП та ГЕС/ХЕЛ – дуже обмежений.

Безпека та ефективність застосування іматинібу дітям (віком до 18 років) з МДС/МПЗ, DFSP, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ не встановлені. Наявні на даний час опубліковані дані не дають змоги надати рекомендації щодо дозування.

#### *Порушення функції печінки*

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

Таблиця 2

#### Класифікація порушень функції печінки

Порушення функції печінки	Печінкові функціональні тести
Легке	Загальний білірубін – 1,5 ВМН АСТ > ВМН (може бути нормальним або < ВМН, якщо загальний білірубін > ВМН)
Помірне	Загальний білірубін > 1,5-3 ВМН АСТ – будь-яке значення
Тяжке	Загальний білірубін > 3-10 ВМН АСТ – будь-яке значення

ВМН – верхня межа норми, прийнята в лікувальній установі;

АСТ – аспартатамінотрансфераза.

#### *Порушення функції нирок*

Іматиніб та його метаболіти виводяться нирками в незначній кількості. Оскільки нирковий кліренс іматинібу незначний, у пацієнтів з порушенням функції нирок зниження кліренсу препарату у незміненому вигляді не спостерігається. Пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну – 20-59 мл/хв) препарат слід призначати в мінімальній рекомендованій початковій дозі 400 мг 1 раз на добу. Хоча даних недостатньо, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 20 мл/хв) та тим, кому проводять діаліз, препарат також призначають у початковій дозі 400 мг. Однак таким пацієнтам препарат призначають з обережністю. Дозу можна зменшити при поганій переносимості препарату або підвищити при недостатній ефективності.

#### *Пацієнти літнього віку*

Фармакокінетика іматинібу у пацієнтів літнього віку спеціально не вивчалась. У ході досліджень, 20 % учасників яких були віком від 65 років, особливостей у фармакокінетиці препарату, пов'язаних з віком, не спостерігалось. Спеціальні рекомендації щодо дозування для пацієнтів літнього віку не потрібні.

#### ***Побічні реакції.***

Пацієнти з термінальною стадією злоякісного процесу можуть знаходитись у такому стані, при якому важко оцінити причинний зв'язок побічних ефектів через наявність великої кількості симптомів основного захворювання, його прогресування і одночасного призначення багатьох препаратів.

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

Небажані реакції були подібними при усіх показаннях, за винятком двох. У пацієнтів з ХМЛ спостерігалось більше випадків мієлосупресії, ніж у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами, ймовірно, у зв'язку з основним захворюванням. У ході досліджень за участю пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними гастроінтестинальними стромальними пухлинами у 5 % хворих розвинулася шлунково-кишкова кровотеча 3-4 ступенів згідно з загальними токсикологічними критеріями (СТС), внутрішньопухлинні крововиливи (3 пацієнти) або і те, і інше (1 пацієнт). Місце гастроінтестинальної стромальної пухлини може бути джерелом

шлунково-кишкових кровотеч. Шлунково-кишкові та пухлинні кровотечі можуть бути серйозними і подеколи летальними. При обох захворюваннях найчастіше повідомлялося про такі пов'язані з досліджуваним препаратом небажані реакції, як легка нудота, блювання, діарея, біль у животі, втомлюваність, м'язові спазми та висипання. Периферичний набряк був частим під час усіх досліджень і описувався переважно як параорбітальний набряк або набряк нижніх кінцівок. Однак ці набряки рідко були тяжкими і могли лікуватися за допомогою діуретиків, інших підтримуючих заходів або шляхом зменшення дози Алвотінібу.

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

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

*Інфекції та інвазії:* оперізувальний герпес, простий герпес, назофарингіт, пневмонія (пневмонія найчастіше спостерігалася у пацієнтів з трансформованою ХМЛ та пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами), синусит, целюліт, інфекція верхніх дихальних шляхів, грип, інфекція сечовивідних шляхів, гастроентерит, сепсис, грибкова інфекція.

*З боку імунної системи:* анафілактичний шок.

*Доброякісні, злоякісні та неуточненого характеру новоутворення (в тому числі кісти і поліпи):* синдром лізису пухлини, крововилив/некроз у пухлині.

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

*Метаболічні порушення:* анорексія, гіпокаліємія, підвищений апетит, гіпофосфатемія, знижений апетит, дегідратація, подагра, гіперурикемія, гіперкальціємія, гіперглікемія, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпомагніємія.

*З боку психіки:* безсоння, депресія, зниження лібідо, тривожність, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* головний біль (найчастіше спостерігався у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами), запаморочення, парестезія, порушення смакових відчуттів, гіпестезія, мігрень, сонливість, синкопе, втрата свідомості, периферична нейропатія, погіршення пам'яті, ішіас, синдром неспокійних ніг, тремор, крововилив у головний мозок, підвищення внутрішньочерепного тиску, судоми, неврит зорового нерва.

*З боку органів зору:* набряк повік, підвищене сльозовиділення, крововилив у кон'юнктиву, кон'юнктивіт, сухість очей, затьмарення зору, подразнення очей, біль в очах, орбітальний набряк, крововилив у склеру, крововилив у сітківку, блефарит, макулярний набряк, катаракта, глаукома, набряк диска зорового нерва, набряк головного мозку, крововилив у склисте тіло.

*З боку органів слуху:* вертиго, шум у вухах, втрата слуху.

*З боку серцево-судинної системи:* серцебиття, тахікардія, застійна серцева недостатність (на основі розрахунку пацієнто-років, порушення функції серця, в тому числі застійна серцева недостатність, частіше спостерігались у пацієнтів з трансформованою ХМЛ, ніж із хронічною ХМЛ), набряк легень, аритмія, фібриляція передсердь, зупинка серця, інфаркт міокарда, стенокардія, перикардіальний випіт, гіперемія, кровотеча, артеріальна гіпертензія, гематома, відчуття холоду в кінцівках, субдуральна гематома, артеріальна гіпотензія, синдром Рейно, перикардит, тампонада серця, тромбоз/емболія.

Відчуття припливу крові найчастіше спостерігалось у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами, а кровотечі (гематоми, геморагії) – у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами та трансформованою ХМЛ (ХМЛ-АР та ХМЛ-ВС).

*З боку дихальної системи:* задишка, носова кровотеча, кашель, плевральний випіт (про плевральний випіт частіше повідомлялося стосовно пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами

та пацієнтів з трансформованою ХМЛ (ХМЛ-АР та ХМЛ-ВС), ніж щодо пацієнтів з хронічною ХМЛ), біль у глотці та гортані, фарингіт, плевритний біль, фіброз легень, легенева гіпертензія, легенева кровотеча, гостра дихальна недостатність (повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів з пізніми стадіями захворювання, тяжкими інфекціями, тяжкою нейтропенією та іншими тяжкими супутніми розладами), інтерстиціальне захворювання легень.

*З боку травного тракту:* нудота, діарея, блювання, диспепсія, біль у животі, метеоризм, здуття живота, гастроєзофагеальний рефлюкс, запор, сухість у роті, гастрит, стоматит, утворення виразок у порожнині рота, шлунково-кишкова кровотеча, відрижка, мелена, езофагіт, асцит, виразка шлунка, блювання кров'ю, хейліт, дисфагія, панкреатит, коліт, кишкова непрохідність, запальне захворювання кишечника, кишково-шлункова непрохідність/обструкція, перфорація шлунку чи кишечника, дивертикуліт.

Біль у животі та шлунково-кишкові кровотечі були найчастішими у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівня печінкових ферментів, гіпербілірубінемія, гепатит, жовтяниця, печінкова недостатність, некроз печінки (повідомлялося про летальні наслідки печінкової недостатності та некрозу печінки).

*З боку шкіри:* періорбітальний набряк, дерматит/екзема/висипання, свербіж, набряк обличчя, сухість шкіри, еритема, алопеція, нічна пітливість, реакція фоточутливості, пустульозний висип, синці, посилена пітливість, кропив'янка, екхімоз, підвищена схильність до утворення синців, гіпотрихоз, гіпопигментація шкіри, ексфолювативний дерматит, ламкість нігтів, фолікуліт, петехії, псоріаз, пурпура, гіперпигментація шкіри, бульозні висипання, гострий фебрильний нейтрофільний дерматоз (синдром Світа), зміна забарвлення нігтів, ангіоневротичний набряк, везикулярні висипання, мультиформна еритема, лейкоцитокластний васкуліт, синдром Стівенса–Джонсона, гострий генералізований екзематозний пустульоз, тяжкі шкірні реакції та шкірні висипання, синдром еритродизестезії долонь та ступень, лишайний кератоз, плоский лишай, токсичний епідермальний некроліз.

*З боку кістково-м'язової системи:* м'язові спазми та судоми, м'язово-скелетний біль, у тому числі міалгія, артралгія, біль у кістках, набряк суглобів, скутість у суглобах та м'язах, м'язова слабкість, артрит, рабдоміоліз/міопатія, аваскулярний некроз/некроз голівки стегна, затримка росту у дітей.

Кістково-м'язовий біль та подібні реакції частіше спостерігались у пацієнтів з ХМЛ, ніж у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами.

*З боку сечовидільної системи:* нирковий біль, гематурія, гостра ниркова недостатність, підвищення частоти сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи:* гінекомастія, еректильна дисфункція, менорагія, нерегулярний менструальний цикл, статева дисфункція, біль у сосках, збільшення молочних залоз, набряк мошонки, геморагічна кіста жовтого тіла/геморагічна кіста яєчника.

*Загальні порушення:* затримка рідини та набряк, втомлюваність, слабкість, підвищення температури тіла, анасарка, озноб, тремтіння, біль у грудях, загальне нездужання.

*Лабораторні показники:* збільшення маси тіла, зменшення маси тіла, підвищений рівень креатиніну в крові, підвищений рівень креатинфосфокінази крові, підвищений рівень лактатдегідрогенази у крові, підвищений рівень лужної фосфатази крові, підвищений рівень амілази крові.

Гепатотоксичність, інколи з вираженою симптоматикою, спостерігалась у ході доклінічних та клінічних досліджень. Спостерігалось підвищення рівнів трансаміназ, рідко – збільшення рівня білірубіну. Симптоми з'являлися впродовж перших 2 місяців лікування, хоча у деяких випадках – на 6-12 місяці лікування, та зазвичай зникали через 1-4 тижні після припинення лікування.

#### Відхилення від норми у результатах лабораторного обстеження

##### *Загальний аналіз крові*

При ХМЛ цитопенія, зокрема нейтропенія та тромбоцитопенія, були постійними в усіх дослідженнях зі свідченням вищої частоти при застосуванні високих доз  $\geq 750$  мг (дослідження фази I). Однак слід зазначити, що поява нейтропенії також має чіткий взаємозв'язок зі стадією захворювання; частота нейтропенії ступеня 3 або 4 ( $AKH < 1,0 \times 10^9/l$ ) та тромбоцитопенії (кількість тромбоцитів  $< 50 \times 10^9/l$ ) була у 4-6 разів вищою при бластній кризі та у фазі акселерації (59-64 % та 44-63 % для нейтропенії та тромбоцитопенії відповідно) порівняно з такою у пацієнтів із вперше діагностованою хронічною фазою ХМЛ (16,7 % нейтропенія та 8,9 % тромбоцитопенія). При



вперше діагностованій хронічній фазі ХМЛ нейтропенія ступеня 4 ( $AKH < 0,5 \times 10^9/л$ ) і тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів  $< 10 \times 10^9/л$ ) спостерігались у 3,6 % та  $< 1$  % пацієнтів відповідно. Медіана тривалості епізодів нейтропенії та тромбоцитопенії коливалась від 2 до 3 тижнів та від 3 до 4 тижнів відповідно. Ці явища зазвичай усуваються шляхом зменшення дози або перерви у прийомі Алвотінібу, але в рідкісних випадках вони призводять до остаточного припинення терапії. У педіатричних пацієнтів з ХМЛ найбільш частим проявом токсичності є цитопенія ступенів 3 або 4, в тому числі нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія. Ці явища в більшості випадків спостерігаються протягом кількох перших місяців терапії.

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

#### *Біохімічний аналіз крові*

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

Повідомлялося про випадки цитолітичного та холестатичного гепатиту та печінкової недостатності; деякі з них мали летальний наслідок, у тому числі в одного пацієнта, який застосовував високі дози парацетамолу.

#### ***Передозування.***

Інформація про випадки прийому препарату в дозах, що перевищують терапевтичні, обмежена. Повідомлялося про поодинокі випадки передозування іматинібом. Як правило, наслідки були оборотними. У разі передозування пацієнта слід обстежити і призначити відповідну підтримувальну терапію.

#### *Симптоми передозування у дорослих.*

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

Від 1800 до 3200 мг (тривалістю 6 днів у разі прийому 3200 мг на добу): слабкість, міалгія, підвищення рівня креатинфосфокінази, білірубіну, гастроінтестинальний біль.

6400 мг (разова доза): в одного пацієнта (дані з літератури) спостерігались: нудота, блювання, абдомінальний біль, гарячка, припухлість обличчя, зменшення кількості нейтрофільних лейкоцитів, підвищення рівня трансаміназ.

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

#### *Симптоми передозування у дітей.*

У 3-річного хлопчика, який прийняв разово 400 мг, спостерігались: блювання, діарея, анорексія; у іншого 3-річного хлопчика після разового прийому препарату у дозі 980 мг – зменшення кількості лейкоцитів, діарея.

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

*Вагітність.* Немає відповідних даних про застосування препарату Алвотініб вагітним. Препарат не слід застосовувати у період вагітності, окрім як за життєвими показаннями. Якщо препарат призначено в період вагітності, пацієнтку необхідно проінформувати щодо потенційного ризику для плода.

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати застосовувати ефективні протизаплідні засоби протягом періоду лікування.

*Годування груддю.* Невідомо, чи екскретується іматиніб у грудне молоко. Жінки, які застосовують препарат Алвотиніб, не повинні годувати груддю.

#### *Фертильність*

Якщо для пацієнта є актуальним питання впливу препарату Алвотиніб на фертильність, то йому слід проконсультуватися з лікарем.

#### *Діти.*

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

Безпека та ефективність застосування іматинібу дітям (віком до 18 років) з МДС/МПЗ, DFSP, ГІСП і ГЕС/ХЕЛ не встановлені.

#### *Особливі заходи безпеки.*

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

#### *Особливості застосування.*

Препарат слід приймати під час їди і запивати великою кількістю води, щоб мінімізувати ризик розвитку порушень з боку травного тракту.

При одночасному застосуванні Алвотинібу з іншими лікарськими засобами існує імовірність лікарської взаємодії. Слід бути обережними при застосуванні препарату з інгібіторами протеази, азольними протигрибковими засобами, деякими макролідами, субстратами СYP3A4 з вузьким терапевтичним вікном (такими як циклоспорин, пімозид, такролімус, сиролімус, ерготамін, дієрготамін, фентаніл, алфентаніл, терфенадин, бортезоміб, доцетаксел, хінідин) або варфарином та іншими похідними кумарину.

У одного пацієнта, який приймав парацетамол при підвищенні температури тіла, причиною смерті була гостра печінкова недостатність. Хоча етіологія на цей час невідома, парацетамол слід приймати з особливою обережністю.

При одночасному введенні іматинібу з лікарськими засобами, що індукують СYP3A4 (наприклад з дексаметазоном, фенітоїном, карбамазепіном, рифампіцином, фенобарбіталом або звіробоем звичайним), експозиція Алвотинібу може значно зменшуватись, потенційно підвищуючи ризик неефективності терапії. Таким чином, одночасного застосування сильних індукторів СYP3A4 та іматинібу слід уникати.

#### *Гіпотиреоз*

У пацієнтів з гіпотиреозом після тиреоїдектомії, яким застосовують замісну терапію левотироксином, слід ретельно контролювати рівень ТТГ.

#### *Гепатотоксичність*

Метаболізм іматинібу відбувається в основному у печінці, і лише 13 % метаболізується нирками. У пацієнтів з печінковою дисфункцією (легкого, помірного або тяжкого ступеня) слід ретельно перевіряти рівні показників периферичної крові та печінкових ферментів. Слід мати на увазі, що пацієнти з ГІСП можуть мати метастази у печінку, що може призвести до печінкової недостатності. Відзначалося виникнення ушкодження печінки, включаючи печінкову недостатність та некроз печінки.

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

#### *Затримка рідини*

Випадки вираженої затримки рідини (плевральний випіт, набряк, набряк легенів, асцит, поверхневі набряки) спостерігалися приблизно у 2,5 % пацієнтів з уперше виявленою ХМЛ, які застосовували

імаїніб. Тому рекомендується регулярно перевіряти масу тіла пацієнтів. У разі раптового швидкого збільшення маси тіла слід провести ретельне обстеження пацієнта і при необхідності призначити відповідні підтримувальні та терапевтичні заходи. У ході досліджень спостерігалася підвищена частота таких випадків у пацієнтів літнього віку та пацієнтів із серцево-судинними хворобами в анамнезі. Тому рекомендується обережність щодо пацієнтів з дисфункцією серця.

#### *Пацієнти з хворобами серця*

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

У хворих з гіпереозинофільним синдромом (ГЕС) з прихованою інфільтрацією ГЕС-клітин у міокарді спостерігалися поодинокі випадки кардіогенного шоку/лівошлуночкової дисфункції, які були пов'язані з ГЕС-дегрануляцією клітин до початку терапії імаїнібом. Ці явища були оборотними після застосування системних стероїдів, заходів для підтримки кровообігу та тимчасової відміни імаїнібу. Про побічні реакції з боку серця при застосуванні імаїнібу повідомлялося нечасто. До початку терапії слід ретельно оцінити користь/ризик терапії імаїнібом у популяції ГЕС/ХЕЛ.

Мієлодиспластичні/мієлопроліферативні захворювання, можливо, були пов'язані з високим рівнем еозинофілів. Пацієнтам із ГЕС/ХЕЛ та пацієнтам із МДС/МПЗ, що пов'язані з високим рівнем еозинофілів, до початку терапії імаїнібом слід проконсультуватися у кардіолога, зробити ехокардіограму та визначити рівень тропоніну сироватки. Якщо спостерігаються патологічні реакції, рекомендується нагляд кардіолога та профілактичне застосування системних стероїдів (1-2 мг/кг) протягом 1-2 тижнів як супутня з імаїнібом терапія на етапі початкової фази лікування.

#### *Гастроїнтестинальні геморагії*

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

#### *Синдром лізису пухлини*

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

#### *Лабораторні тести.*

Під час терапії імаїнібом необхідно регулярно робити розгорнутий аналіз крові. Лікування препаратом пацієнтів з хронічним мієлолейкозом пов'язане з розвитком нейтропенії або тромбоцитопенії. Однак виникнення цих видів цитопенії залежить від стадії захворювання, в якій проводиться лікування, і частіше зустрічається у пацієнтів з ХМЛ у фазі акселерації або фазі бластної кризи порівняно з пацієнтами з ХМЛ у хронічній фазі. У разі виникнення нейтропенії і тромбоцитопенії лікування Алвотінібом можна припинити або зменшити дозу.

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

У пацієнтів з порушенням функції нирок експозиції імаїнібу у плазмі крові вищі, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, можливо, внаслідок підвищеного рівня у плазмі альфа-кислого глікопротеїну, білка, що зв'язується з імаїнібом. Пацієнтам з порушенням функції нирок слід застосовувати мінімальну початкову дозу. Слід з обережністю призначати хворим з тяжкою нирковою недостатністю. При поганій переносимості дозу слід зменшити.

#### *Діти*

Є повідомлення про випадки затримки розвитку у дітей, які отримували імаїніб. Відтермінований вплив тривалого лікування імаїнібом на розвиток дітей невідомий. Таким чином, рекомендується проводити ретельний контроль за розвитком дітей, які отримують імаїніб.

У дорослих та дітей ефективність Алвотінібу оцінюється на основі даних щодо частоти загальної гематологічної та цитогенетичної відповіді та виживаності без прогресування при ХМЛ, частоти

гематологічної та цитогенетичної відповіді при Ph+ГЛЛ, МДС/МПЗ, частоти гематологічної відповіді при ГЕС/ХЕЛ та частоти об'єктивної відповіді у дорослих пацієнтів з неоперабельними та/або метастатичними злоякісними стромальними пухлинами шлунково-кишкового тракту та випираючою дерматофібросаркомою, а також виживаності без прогресування при ад'ювантному лікуванні пацієнтів зі злоякісними гастроінтестинальними стромальними пухлинами. Досвід застосування Алвотинібу пацієнтам з МДС/МПЗ, асоційованими з реаранжуванням гена PDGFR, дуже обмежений. За винятком вперше діагностованої ХМЛ у хронічній фазі, контрольованих досліджень, що доводили б клінічну користь або збільшення виживаності, при цих захворюваннях не проводилось.

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

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

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

*Препарати, що можуть впливати на концентрацію іматинібу в плазмі крові*

#### **Препарати, що можуть підвищувати концентрацію іматинібу в плазмі крові**

Діючі речовини, що інгібують активність ізоферментів CYP3A4 системи цитохрому P450 (наприклад індинавір, лопінавір/ритонавір, саквінавір, теллапревір, нелфінавір, боцепревір; протигрибкові препарати, включаючи кетоконазол, ітраконазол, позаконазол, вориконазол; макроліди, такі як еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин), можуть знижувати метаболізм і підвищувати концентрацію іматинібу в плазмі крові. Спостерігалось значне підвищення показників (середні показники максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) іматинібу – на 26 % і 40 % відповідно) у здорових добровольців при призначенні іматинібу одночасно з разовою дозою кетоконазолу (інгібітор CYP3A4). Слід з обережністю призначати Алвотиніб одночасно з інгібіторами CYP3A4.

#### **Препарати, що можуть знижувати концентрацію іматинібу в плазмі крові**

Діючі речовини, що є індукторами активності CYP3A4, можуть посилювати метаболізм і знижувати концентрації іматинібу в плазмі крові. Одночасне призначення з індукторами CYP3A4 (такими як дексаметазон, фенітоїн, карбамазепін, рифампіцин, фенобарбітал або препарати звіробію) може значно знижувати ефективність препарату.

При попередньому призначенні багаторазових доз рифампіцину (по 600 мг) з подальшим разовим призначенням іматинібу у дозі 400 мг спостерігалось зниження максимальної концентрації ( $C_{max}$ ) і площі під кривою «концентрація-час» від 0 до  $\infty$  (AUC<sub>0- $\infty$</sub> ) на 54 % і 74 % відповідно, порівняно з відповідними показниками при режимі без призначення рифампіцину. Подібні результати спостерігались у пацієнтів зі злоякісною пухлиною – гліомою, які приймали Алвотиніб під час застосування ензиміндукуючих протиепілептичних препаратів, таких як карбамазепін, окскарбазепін та фенітоїн. AUC іматинібу у плазмі крові знижувалась на 73 % порівняно з такою у пацієнтів, які не приймали ензиміндукуючих протиепілептичних препаратів. Слід уникати одночасного застосування рифампіцину або інших потужних індукторів CYP3A4 та іматинібу.

*Препарати, концентрація яких може змінюватися при застосуванні препарату Алвотиніб*

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

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

Іматиніб також інгібує активність CYP2C9 і CYP2C19 *in vitro*. Спостерігалась пролонгація протромбінового часу після одночасного призначення з варфарином.

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

*In vitro* іматиніб інгібує активність ізоензиму CYP2D6 цитохрому P450 при концентраціях, подібних до тих, що впливають на активність CYP3A4. Іматиніб у дозі 400 мг 2 рази на добу виявляє інгібуючий вплив на CYP2D6-опосередкований метаболізм метопрололу з підвищенням  $C_{max}$  і AUC метопрололу приблизно на 23 % (90 % ДІ [1,16-1,30]). Корекція дози, очевидно, не потрібна при одночасному введенні іматинібу та субстратів CYP2D6, проте рекомендується обережність відносно субстратів CYP2D6 з вузьким терапевтичним вікном, таких як метопролол. Для пацієнтів, які застосовують метопролол, слід розглянути питання щодо клінічного моніторингу.

*In vitro* іматиніб інгібує O-глюкуронідацію парацетамолу (Кі значення 58,5 мкмоль/л). Таке гальмування не спостерігалось *in vivo* після введення 400 мг Алвотинібу та 1000 мг парацетамолу. Високі дози Алвотинібу та парацетамолу не вивчалися.

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

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

Є дані щодо одночасного застосування Алвотинібу з хіміотерапією пацієнтам з Ph+ГЛЛ, але характеристики взаємодії між лікарськими засобами для іматинібу та хіміотерапевтичних режимів недостатньо визначені. Можуть посилюватися побічні явища іматинібу, а саме гепатотоксичність, мієлосупресія або інші; повідомлялось також, що одночасний прийом L-аспарагінази може посилювати токсичний вплив на печінку. Таким чином, застосування Алвотинібу в складі комбінації вимагає вжиття запобіжних заходів.

## **Фармакологічні властивості.**

### *Фармакодинаміка.*

Іматиніб є інгібітором протеїнтирозинкінази, який сильно пригнічує bcr-abl-тирозинкіназу. Ця сполука вибірково пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у позитивних abl-клітинних лініях, а також у щойно уражених лейкозних клітинах у пацієнтів з наявністю в лейкоцитах філадельфійської хромосоми при хронічному позитивному мієлолейкозі (Ph+) і гострому лімфоїдному лейкозі. У ході досліджень утворень колоній з використанням зразків периферичної крові і кісткового мозку *ex vivo* іматиніб продемонстрував вибіркоче інгібування bcr-abl-позитивних колоній у хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ). *In vivo* сполука виявляє протипухлинну активність при монотерапії на моделі bcr-abl-позитивних клітин пухлини у тварин.

Крім того, іматиніб є сильним інгібітором рецептора тирозинкінази відносно тромбоцитарного фактора росту (ТФР) і фактора ембріональної клітини (ФЕК), c-Kit і пригнічує ТФР- та ФЕК-опосередковані зміни з боку клітин. *In vitro* іматиніб пригнічує проліферацію і стимулює апоптоз у клітинах гастроінтестинальної стромальної пухлини (ГІСП), що виражається в активації мутації *kit*. Конститутивна активація рецептора ТФР або bcr-abl-тирозинкінази є результатом інтеграції з різними білками або стимуляції синтезу ТФР, що були залучені у патогенез МДС/МПЗ (мієлодиспластичних/мієлопроліферативних) захворювань, ГЕС/ХЕЛ (гіперезинофільного синдрому/хронічної еозинофільної лейкемії) і неоперабельних рекурентних і/або метастазуючих DFSP (випираючих дерматофібросарком). Іматиніб інгібує сигнал до проліферації клітин, що супроводжують дезактивованій ТФР та діяльність bcr-abl-тирозинкінази.

Ефективність препарату обумовлена загальною швидкістю гематологічної та цитогенетичної відповіді у хворих на хронічний мієлолейкоз (ХМЛ), гострий лімфобластний лейкоз (Ph+ГЛЛ), МДС/МПЗ, DFSP та об'єктивною швидкістю відповіді у пацієнтів зі злякисними гастроінтестинальними стромальними пухлинами.

Ефективність іматинібу базується на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді на лікування та тривалості життя без прогресування хвороби при ХМЛ, на звичайних гематологічних та цитогенетичних даних рівня відповіді при Ph+ГЛЛ, МДС/МПЗ та на об'єктивних відповідях при ГІСП та DFSP.

**Фармакокінетика.** Дія препарату була вивчена при одноразовому введенні в діапазоні доз від 25 до 1000 мг через добу, 7 і 28 діб.

**Всмоктування.** Біодоступність препарату становить у середньому 98 %. Коефіцієнт варіації для показника площі під кривою «концентрація-час» становить 40-60 %. При прийомі препарату з їжею, що має високий вміст жирів, порівняно з прийомом натще відмічається незначне зниження ступеня всмоктування.

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

**Виведення.** Після перорального застосування  $^{14}\text{C}$ -міченого іматинібу за 7 діб виводиться з калом 68 % введеної дози, а із сечею – 13 % дози. У незміненому вигляді виводиться близько 25 % дози (20 % – з калом та 5 % – із сечею). Решта препарату виводиться у вигляді метаболітів.

Період напіввиведення іматинібу у здорових добровольців становить близько 18 годин. У діапазоні доз від 25 до 1000 мг відмічена пряма лінійна залежність AUC від величини дози.

### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** таблетки 100 мг: таблетки круглої форми, вкриті плівковою оболонкою від темного жовтого до коричнево-оранжевого кольору, з лінією поділу на одній із сторін і надписом «100» на іншій;

таблетки 400 мг: таблетки овальної форми, вкриті плівковою оболонкою від темного жовтого до коричнево-оранжевого кольору, з лінією поділу на одній із сторін і надписом «400» на іншій.

**Термін придатності.** 3 роки.

### **Умови зберігання.**

Не потребує спеціальних умов зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

**100 мг:** по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої з маркуванням українською мовою. По 6 блістерів у пачці з картону.

**400 мг:** по 10 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, у блістері з полівінілхлоридної плівки та фольги алюмінієвої з маркуванням українською мовою. По 3 або по 6 блістерів у пачці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

### **Виробник.**

Ремедіка Лтд.

### **Місцезнаходження.**

Ахарнон Стр., Лімассол Промислова зона, Будівля 1-головна, Будівля 2-пеніциліни, Будівля 4 – цефалоспорини, Будівля 5 -протипухлинні засоби/гормони, Будівля 10 – протипухлинні засоби, Лімассол, 3056, Кіпр

**Дата останнього перегляду. 17.02.2016**