Гливек



Код АТХ:

- L01XE01

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Иматиниб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

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

	1 капс.
иматиниба мезилат	59.75 мг,
что соответствует содержанию иматиниба	50 мг

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

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

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

Капсулы непрозрачные, размер №1, от оранжевого до оранжевого с сероватым оттенком цвета, с маркировкой "NVR SI" красными чернилами; содержимое капсул - белого с желтоватым оттенком цвета.

	1 капс.
иматиниба мезилат	119.5 мг,
что соответствует содержанию иматиниба	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 92 мг, кросповидон - 15 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 2 мг, магния стеарат - 1.5 мг, титана диоксид - 600 мкг, желатин - 74.81 мг, краситель железа оксид желтый - 30 мкг, краситель железа оксид красный - 560 мкг.

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

12 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
12 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.
12 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.
12 шт. - блистеры (8) - пачки картонные.
12 шт. - блистеры (10) - пачки картонные.
12 шт. - блистеры (15) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой от темно-желтого до коричневато-оранжевого цвета, круглые, двояковыпуклые, с

фаской, на одной стороне маркировка "NVR", на другой стороне маркировка "S" и "A" по разные стороны от риски.

	1 таб.
иматиниба мезилат	119.5 мг,
что соответствует содержанию иматиниба	100 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, железа оксид желтый, макрогол 4000, тальк, железа оксид красный.

10 шт. - блистеры (2) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (6) - пачки картонные.

Таблетки, покрытые оболочкой от темно-желтого до коричневато-оранжевого цвета, овальные, двояковыпуклые, с фаской, на одной стороне маркировка "400", на другой стороне маркировка "SL" и "SL" по разные стороны от риски.

	1 таб.
иматиниба мезилат	478 мг,
что соответствует содержанию иматиниба	400 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кросповидон, гипромеллоза, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат, железа оксид желтый, макрогол 4000, тальк, железа оксид красный.

10 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

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

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

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

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

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

Фармакокинетика

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

Всасывание

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

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

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

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

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

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

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

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

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

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

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

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

Показания к применению:

— впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых;

— Ph+ ХМЛ в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых;

— впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;

— рецидивирующий или рефрактерный Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов в качестве монотерапии;

— миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов, у взрослых пациентов;

— системный мастоцитоз у взрослых пациентов с отсутствием D816V c-Kit мутации или с неизвестным c-Kit мутационным статусом;

— гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGRF альфа-тирозинкиназой;

— неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;

— адъювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;

— неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Относится к болезням:

- Гастрит
- Дерматит
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Мастит
- Миелома
- Опухоли
- Тромбоз

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

Способ применения и дозы:

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

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

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

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

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

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

утром и вечером.

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

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

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

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию Гливеком следует прекратить.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

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

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

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

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

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, в зависимости от степени выраженности этих нежелательных явлений. При *системном мастоцитозе (СМ) и гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой* (начальная доза Гливека 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл рекомендуется:

— отменить Гливек до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл;

— возобновить лечение Гливеком в дозе, применяемой до прерывания терапии.

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

— отменить Гливек до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл;

— возобновить лечение Гливеком в дозе, применяемой до прерывания терапии.

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

В *фазу акселерации и бластного криза ХМЛ* у **детей и взрослых** и при *Ph+ остром лимфобластном лейкозе* у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для **детей** - 340 мг/м^2) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа тромбоцитов <10 000/мкл после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

— проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);

— если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу Гливека до 400 мг (у **детей** - 260 мг/м^2);

— если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у **детей** - 200 мг/м^2);

— если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить Гливек до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1000/мкл и тромбоцитов ≥20 000/мкл; затем возобновить лечение Гливеком в дозе 300 мг (у **детей** - 260 мг/м^2).

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

— отменить Гливек до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл;

— возобновить лечение Гливеком в дозе 600 мг.

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

Побочное действие:

Профиль безопасности препарата Гливек хорошо изучен. Большинство больных при применении препарата испытывают те или иные нежелательные явления. Наиболее частыми нежелательными явлениями (>10%), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. В основном эти нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными. Только 2-5% больных прекращали терапию препаратом Гливек из-за развития нежелательных явлений. Миелосупрессия, нежелательные явления со стороны ЖКТ, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как при ХМЛ, так и при злокачественных стромальных опухолях ЖКТ. У пациентов с ХМЛ чаще развивается миелосупрессия, а у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ чаще возникают желудочно-кишечные и внутриопухолевые кровотечения.

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

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

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000,

<1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), в т.ч. отдельные сообщения.

Инфекционные заболевания: нечасто - герпес простой, герпес опоясывающий, назофарингит, пневмония[1], синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних отделов дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко - микозы.

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

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

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

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

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

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто - ощущение сердцебиения, затойная сердечная недостаточность[3], отек легких, тахикардия, приливы[4], кровоизлияния[4]; редко - аритмии, фибрилляции предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, артериальная гипертензия, гематомы, похолодание конечностей, артериальная гипотензия, синдром Рейно, снижение АД.

Со стороны дыхательной системы: часто - носовое кровотечение, одышка, кашель; нечасто - плевральный выпот[5], боли в глотке или гортани, фарингит; редко - плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

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

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

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

Со стороны мочевыделительной системы: нечасто - боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Со стороны репродуктивной системы: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Со стороны нервной системы: нечасто - отек мозга.

Со стороны органа зрения редко - кровоизлияния в стекловидное тело.

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

Со стороны дыхательной системы: нечасто - острая дыхательная недостаточность[1], интерстициальная пневмония.

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

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

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

Дерматологические реакции: нечасто - ладонно-подошвенная эритродизестезия; редко - лихеноидный кератоз, красный плоский лишай, токсический эпидермальный некролиз.

Аллергические реакции: очень редко - анафилактический шок.

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

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

Передозировка:

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

Симптомы передозировки у взрослых: при приеме препарата Гливек в дозах 1200-1600 мг в течение 1-10 дней наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость (в основном лица), повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита. При приеме препарата в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг/сут в течение 6 дней) отмечались слабость, миалгия, повышение содержания в крови КФК, билирубина, желудочно-кишечные боли. При применении препарата Гливек однократно в дозе 6400 мг (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности печеночных трансаминаз. При приеме препарата в дозе 8-10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

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

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано назначение препарата при беременности и в период лактации.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

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

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

Иматиниб также ингибирует изоферменты CYP2C9 и CYP2C19 in vitro.

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

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

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

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

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

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца.

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

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

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

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

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности. Эти нежелательные явления купируются после введения системных ГКС, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Гливек.

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

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

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

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

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

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

Использование в педиатрии

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

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

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

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

У **пациентов пожилого возраста** не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Применение в детском возрасте

Опыт лечения Гливеком детей с ХМЛ в возрасте **младше 3 лет** ограничен.
Препарат противоказан к применению у детей до 2 лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены).

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Glivek