Иматиб

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, №3, корпус белого цвета, крышечка светло-голубого цвета; содержимое капсул - порошок белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

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

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 48.95 мг, кросповидон - 4 мг, кремния диоксид коллоидный - 1.15 мг, магния стеарат - 1.15 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид - 2%, желатин - q.s. до 100%.
Состав крышечки капсулы: титана диоксид - 1%, индигокармин - 0.0161%, желатин - q.s. до 100%.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, №1, корпус белого цвета, крышечка темно-голубого цвета; содержимое капсул - порошок белого или белого с желтоватым или коричневатым оттенком цвета.

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

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 97.9 мг, кросповидон - 8 мг, кремния диоксид коллоидный - 2.3 мг, магния стеарат - 2.3 мг.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид - 2%, желатин - до 100%.
Состав крышечки капсулы: титана диоксид - 1%, индигокармин - 0.1333%, желатин - до 100%.

12 шт. - упаковки ячейковые контурные (2) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (3) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (4) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (8) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (10) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (15) - пачки картонные.
24 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
36 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
48 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
96 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
120 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
180 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

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

Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови 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 быть 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 в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89%, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 месяцев Иматиниб в сравнении с 20 месяцами 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 иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировались в первый день, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме на 7 или 28 день.

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 времени достижения C_{max} иматиниба в плазме крови на 1.5 ч).

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

Выводится преимущественно в виде метаболитов в течение 7 дней после однократного приема: 68% - кишечником и 13% - почками. В неизменном виде выводится около 25% принятой дозы (20% - кишечником и 5% - почками). $T_{1/2}$ иматиниба составляет около 18 ч.

При повторных приемах препарата 1 раз/сут, фармакокинетические параметры не изменяются, а равновесная концентрация иматиниба превышает исходную в 1.5-2.5 раза.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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 режима дозирования 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 младше 18 лет, как и у взрослых, происходит быстрое всасывание препарата при приеме внутрь. AUC у данной группы пациентов 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 первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 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 альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Поскольку препарат незначительно выводится почками, клиренс свободного иматиниба был одинаковым для здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции почек. Корреляции между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

Показания к применению:

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

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

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

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

— системный мастоцитоз (СМ) 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 α-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:

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

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат Иматиб 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 внутрь во время приема пищи, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств.

Препарат в дозе 400 мг/сут и 600 мг/сут принимают в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например детям, препарат можно принимать в разведенном виде; содержимое капсул разводят водой или яблочным соком. Полученная суспензия принимается внутрь сразу после приготовления. После вскрытия капсул следует сразу вымыть руки.

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

При *хроническом миелолейкозе (ХМЛ)* рекомендуемая доза препарата Иматиб 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.

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

Расчет режима дозирования у **детей старше 2 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 одновременно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

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

При *неоперабельных и/или метастатических злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях* рекомендуемая доза препарата Иматиб составляет 400 мг/сут. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы препарата Иматиб с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Иматиб 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 адьювантной терапии не установлена.

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

При *системном мастоцитозе* при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза препарата Иматиб 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 хроническом эозинофильном лейкозе (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** препарат Иматиб 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 Иматиб следует начинать с минимальной эффективной дозы 400 мг 1 раз/сут, соблюдая осторожность. При непереносимости препарата Иматиб 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 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 препаратом Иматиб возобновляют с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг/сут до 300 мг/сут или с 600 мг/сут до 400 мг/сут, или с 800 мг/сут до 600 мг/сут; у детей - с 340 мг/м^2/сут 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 мастоидозе и гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR α-тирозинкиназой (начальная доза препарата Иматиб 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл;

2. возобновить лечение препаратом Иматиб в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При *хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м^2), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, МДС/МПЗ, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг)* в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл;

2. возобновить лечение препаратом Иматиб в дозе, применяемой до прерывания терапии.

3. в случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиб 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+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 600 мг, для детей - 340 мг/м^2) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа тромбоцитов <10000/мкл после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

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

2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата Иматиб до 400 мг (у детей - до 260 мг/м^2);

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

4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Иматиб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет >1000/мкл и тромбоцитов >20000/мкл; затем возобновить лечение препаратом Иматиб в дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м^2).

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

1. отменить препарат Иматиб до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не станет >1500/мкл и тромбоцитов >75000/мкл;

2. возобновить лечение препаратом Иматиб в дозе 600 мг.

В случае повторного снижения числа нейтрофилов менее 1000/мкл и/или числа тромбоцитов менее 50000/мкл следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиб в уменьшенной дозе 400 мг.

Побочное действие:

Профиль безопасности иматиниба 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, миалгия, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. В основном эти нежелательные явления были легкими или умеренно выраженными. Только 2-5% больных прекращали терапию иматинибом 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 и задержка роста у детей.

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

У пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, < 1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10000, <1/1000), очень редко (<1/10000, в т.ч. отдельные сообщения):

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

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

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

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

Со стороны психики: часто - бессонница; нечасто - депрессия, тревога, снижение либидо; редко - спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: очень часто - головная боль[2]; часто - головокружение, парестезии, нарушение вкуса, гипестезия; нечасто - мигрень, сонливость, обморок, периферическая невропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром "беспокойных" ног, тремор, геморрагический инсульт; редко - повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Со стороны органа зрения: часто - отек век, повышение слезоотделения, кровоизлияние под конъюнктиву, конъюнктивит, синдром "сухого" глаза, нечеткость (затуманенность) зрения; нечасто - раздражение глаз, боль в

глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек; редко - катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

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

Со стороны сердца: нечасто - ощущение сердцебиения, хроническая[3] сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия, "приливы"[4]; редко - аритмии, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца; инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, гематомы.

Со стороны сосудов: нечасто - кровоизлияния[4]; редко - гематомы, похолодание конечностей, повышение АД, снижение АД, синдром Рейно.

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

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе[6]; часто - вздутие живота, метеоризм, запор, гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость слизистой оболочки полости рта, гастрит; нечасто - стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения[7], отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит; редко - колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печеночных ферментов; нечасто - желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; редко - печеночная недостаточность[9], некроз печени[9].

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

Со стороны костно-мышечной сиситемы и соединительной ткани: очень часто - мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях[8]; часто - отечность в области суставов; нечасто - скованность мышц и суставов; редко - мышечная слабость, артриты; частота неизвестна - замедление роста у детей.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Со стороны эндокринной системы, половых органов и молочных желез: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

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

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 может отмечаться у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ;

[2] Головная боль наиболее часто отмечается у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ;

[3] Нежелательные явления со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год);

[4] "Приливы" наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ;

[5] Плевральный выпот чаше отмечается у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год);

[6/7] Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ;

[8] Мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с больными с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ;

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

При применении иматиниба в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований 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).

Со стороны нервной системы: нечасто - отек мозга.

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

Со стороны сердца и сосудов: нечасто — тромбозы/эмболии; редко - перикардит; тампонада сердца; очень редко - анафилактический шок.

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

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - илеус (кишечная непроходимость), кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ[2]; редко —дивертикулит.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто - ладонно-подошвенная эритродизестезия; редко - лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; очень редко - токсический эпидермальный некролиз.

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

Со стороны половых органов: нечасто - снижение потенции; очень редко - у женщин кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

[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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Угнетение кроветворения

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

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное некрозом опухоли). У больных ХМЛ, у которых кроветворение было угнетено уже до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечаются кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. Хорошо установлено, что у пациентов с лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения/кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

Отеки и задержка жидкости

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

Сыпь и тяжелые кожные нежелательные реакции

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и

зудящая сыпь, которая могла самостоятельно проходить, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых больных возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия. Сыпь отмечалась примерно у 1/3 всех пациентов, получавших иматиниб по всем показаниям. Часто сыпь сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных, пятнисто-папулезных поражений на предплечье, туловище или лице. Хотя в большинстве случаев сыпь легкая и проходит без лечения, в более тяжелых случаях может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность сыпи уменьшается после назначения антигистаминных препаратов и ГКС для местного применения. В некоторых случаях требуется использовать ГКС для системного применения.

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключается в незначительном повышении активности трансаминаз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых 2 месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявлялось и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель.

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

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

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

Тяжелые нежелательные явления со стороны дыхательной системы

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) нежелательные явления отмечались на фоне приема иматиниба, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной систем может усугублять тяжесть нежелательных явлений.

Передозировка:

Опыт применения препарата Иматиб в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались случаи передозировки иматиниба. В целом исход передозировки был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов). Антидот к иматинибу не известен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Симптомы передозировки у **взрослых**

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

При приеме иматиниба в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляет 3200 мг/сут в течение 6-ти дней) отмечались слабость, миалгия, повышение в крови активности КФК, концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли.

При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности печеночных трансаминаз.

При приеме иматиниба в дозе 8-10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Симптомы передозировки у **детей и подростков**

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Противопоказано применение иматиниба при беременности и в период грудного вскармливания.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении препарата Иматиб с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин) возможны замедления метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при сочетанном применении препарата Иматиб с препаратами -ингибиторами изоферментов CYP3A4.

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

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение C_{max} и AUC в 2 и 3.5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Иматиб и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин и пимозид). Препарат Иматиб может увеличивать концентрации в сыворотке других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы медленных кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб также ингибирует изофермент CYP2C9 и изофермент CYP2C19 in vitro. При сочетанном применении препарата Иматиб с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования препарата Иматиб. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных гепаринов.

При комбинации препарата Иматиб 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 иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении препарата Иматиб в дозе 400 мг 2 раза/сут совместно с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечалось умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением C_{max} и AUC приблизительно на 21%. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с иматинибом, изменения режима дозирования не требуется.

In vitro иматиниб ингибирует О-глюкуронирование парацетамола. Описан случай развития у пациента острой печеночной недостаточности с летальным исходом при одновременном применении иматиниба и парацетамола. Следует соблюдать осторожность при применении иматиниба совместно с парацетамолом.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

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

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

В связи с тем, что при применении препарата Иматиб в 1-2% случаев наблюдается 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 препаратом Иматиб и/или
назначить диуретики. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов, с

сопутствующими 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, застойной сердечной и почечной недостаточностью.

При применении препарата пациентам с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность печеночных ферментов.

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

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 Иматиб.

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 кровотечения различной локализации отмечались в 12.9% случаев; 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 в начале терапии иматинибом.

Во время терапии препаратом Иматиб и, как минимум, в течение 3 месяцев после, следует использовать надежные способы контрацепции.

Выраженное повышение активности печеночных 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 Иматиб следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность к управлению транспортными средствами и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим, пациентам, принимающим препарат Иматиб, 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 нарушениями функции почек или у больных, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом Иматиб следует начинать с минимальной эффективной дозы 400 мг 1 раз/сут, соблюдая осторожность. При непереносимости препарата Иматиб начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности - увеличена. С осторожностью следует назначать препарат Иматиб пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек.

При нарушениях функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями печени препарат Иматиб 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

Противопоказание: детский возраст до 2-х лет (эффективность и безопасность до настоящего времени не установлены).

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 25°C.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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