Иматиниб



Полезные ссылки:

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

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Ингибитор протеинтирозинкиназы. Ингибирует фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу на клеточном уровне, in vitro и in vivo. Селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, позитивных по Bcr-Abl, а также молодых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе.

В исследованиях по трансформации колоний, проведенных на пробах периферической крови и костного мозга, было показано, что иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные у больных хроническим миелолейкозом.

В исследованиях, проведенных in vivo на животных моделях с использованием Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, было показано, что препарат обладает противоопухолевой активностью при монотерапии.

Кроме того, иматиниб является ингибитором рецепторов тирозин-киназы для фактора роста тромбоцитов и фактора стволовых клеток, а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые вышеназванными факторами.

In vitro иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей ЖКТ, экспрессирующих kit-мутации.

Фармакокинетика

После приема внутрь биодоступность в среднем 98%. Коэффициент вариации для AUC составляет 40-60%. При приеме с пищей с высоким содержанием жиров, по сравнению с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени абсорбции (уменьшение C_{max} на 11%, AUC - на 7.4%) и замедление скорости абсорбции (удлинение T_{max} на 1.5 ч).

При клинически значимых концентрациях иматиниба его связывание с белками плазмы составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислым альфа-гликопротеином, в незначительной степени - с липопротеином).

Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровяном русле, является N-деметилированное пиперазиновое производное, которое in vitro обладает фармакологической активностью, сходной с таковой неизмененного активного вещества. Значение AUC для метаболита составляет 16% от AUC иматиниба.

После приема внутрь ^{14}C-меченого иматиниба за 7 дней было выведено с калом 68% введенной дозы и с мочой 13% дозы. В неизмененном виде выводится около 25% дозы (20% - с калом и 5% - с мочой). Остальное количество иматиниба выводится в виде метаболитов.

$T_{1/2}$ иматиниба у здоровых добровольцев составил около 18 ч.

При нарушении функции печени возможно повышение концентрации иматиниба в плазме крови.

Показания к применению:

Хронический миелолейкоз в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе; лечение неоперабельных и/или метастатических злокачественных стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (у взрослых пациентов).

Относится к болезням:

- Миелома
- Опухоли

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к иматинибу.

Способ применения и дозы:

Индивидуальный, в зависимости от показаний и схемы лечения.

Побочное действие:

Со стороны системы кроветворения: часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия, фебрильная нейтропения; возможны панцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения.

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе, вздутие живота, метеоризм, запор, рефлюкс-эзофагит, изъязвление полости рта, повышение активности печеночных ферментов; возможны гипербилирубинемия, желтуха, гепатит; редко - желудочно-кишечные кровотечения, мелена, асцит, язва желудка, гастрит, гастро-эзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, печеночная недостаточность, колит, непроходимость кишечника, панкреатит, повышение аппетита.

Имеются отдельные сообщения о развитии цитолитического или холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях приводивших к летальному исходу; гастроэнтерит.

Со стороны обмена веществ: редко - дегидратация, гиперурикемия, гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, повышение концентрации мочевой кислоты в крови, подагра), гипофосфатемия, гиперкалиемия, гипонатриемия.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: часто - головная боль, головокружение, нарушение вкуса, парестезии, бессонница; возможны геморрагический инсульт, обморок, периферическая невропатия, гипестезия, сонливость, мигрень, депрессия, нарушение памяти, тревога, снижение либидо; редко - спутанность сознания, отек мозга, повышение внутричерепного давления, судороги.

Со стороны органа зрения: часто - конъюнктивит, повышение слезоотделения, затуманивание зрения; возможны раздражение глаз, кровоизлияние в конъюнктиву, сухость конъюнктивы, отечность век; редко - макулярный отек, папиллярный отек, ретинальные геморрагии, геморрагии в стекловидное тело, глаукома.

Слуховые и вестибулярные нарушения: возможны головокружение, шум в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: возможны сердечная недостаточность, отек легких, тахикардия, гематомы, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, приливы к лицу, похолодание конечностей; редко - гидроперикардит, перикардит, тромбоз/эмболия.

Со стороны дыхательной системы: часто - диспноэ; возможны плевральный выпот, боли в глотке или гортани, кашель; редко - легочный фиброз, интерстициальная пневмония.

Дерматологические реакции: часто - периорбитальные отеки, дерматит, экзема, сыпь, отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость; возможны петехии, повышенное потоотделение, уртикария, повреждение ногтей, реакции фотосенсибилизации, пурпура, гипотрихоз, хейлит, гиперпигментация кожи, гипопигментация кожи, псориаз, эксфолиативный дерматит, буллезная сыпь; редко - ангионевротический отек, везикулярная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли и артралгии, припухание суставов; возможны ишиалгии, скованность мышц и суставов.

Со стороны мочевыделительной системы: возможны почечная недостаточность, боли в почках, частое мочеиспускание, гематурия.

Со стороны репродуктивной системы: возможны гинекомастия, увеличение молочных желез, отек мошонки, боль в сосках, снижение потенции.

Со стороны организма в целом: часто - задержка жидкости, отеки; часто - лихорадка, слабость, озноб; иногда - сильное недомогание, геморрагии; редко - анасарка, геморрагии в опухоли, некроз опухоли.

Прочие: часто - увеличение массы тела, носовые кровотечения; иногда - повышение ЩФ, креатинина, КФК, ЛДГ, снижение массы тела.

Возможны сепсис, герпес простой, герпес опоясывающий, инфекции верхних отделов дыхательных путей.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

При одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 (в т.ч. кетоконазола) возможно повышение концентрации иматиниба в плазме крови.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазона), может привести к усилению метаболизма иматиниба и снижению его концентрации в плазме.

При одновременном применении с симвастатином отмечается увеличение C_{max} и AUC симвастатина в 2 и 3.5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 под влиянием иматиниба.

Рекомендуется с осторожностью применять иматиниб одновременно с препаратами, являющимися субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации, а также препаратов, содержащих парацетамол.

В исследованиях in vitro было показано, что иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим следует учитывать возможность усиления эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом.

Особые указания и меры предосторожности:

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, поскольку возможно усиление действия иматиниба.

Рекомендации по применению иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек в настоящее время отсутствуют.

В период лечения следует контролировать массу тела пациента для своевременного выявления задержки жидкости в организме; систематически проводить полный клинический анализ периферической крови; регулярно проводить контроль функции печени.

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении, а также в случае повышения активности печеночных трансаминаз, ЩФ и содержания билирубина рекомендуется временно отменить иматиниб или уменьшить дозу.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Учитывая, что иматиниб может вызывать головокружение и затуманивание зрения, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

При нарушениях функции почек

Рекомендации по применению иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек в настоящее время отсутствуют.

При нарушениях функции печени

С осторожностью применять у пациентов с нарушениями функции печени, поскольку возможно усиление действия иматиниба.

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