

МНН: Иматиниб

Лекарственная форма

таблетки покрытые оболочкой

Фармакологическое действие

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы) - аномального фермента, продуцируемого филадельфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, индуцирует их апоптоз. Не обладает селективностью; *in vitro* подавляет также рецепторы тирозинкиназы тромбоцитарного фактора роста и фактора стволовых клеток.

Фармакокинетика

После приема внутрь хорошо абсорбируется, биодоступность - 98%. Стах достигается через 2-4 ч. Связь с белками плазмы (преимущественно с альбумином и альфа1-кислым гликопротеином) - 95%. В интервале доз 25-1000 мг AUC увеличивается пропорционально повышению дозы. Кумулирует, однако увеличение концентрации в 1.5-2.5 раза по сравнению с C_{ss}, создающейся при однократном ежедневном приеме, не имеет клинического значения.

Метаболизируется в печени при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450 с образованием основного активного метаболита - N-деметилированного производного пиперазина (его AUC составляет 15% от AUC иматиниба). Др. изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) принимают незначительное участие в метаболизме препарата.

Выводится в течение 7 дней преимущественно в виде метаболитов: 68% - с каловыми массами, 13% - почками; в неизменном виде - 25% (5% - почками, 20% - с каловыми массами). Клиренс у пациентов до 50 лет и массой тела 50 кг - 8 л/ч, у пациентов старше 50 лет и массой тела 100 кг - 14 л/ч. Вариабельность клиренса (40%) не является основанием для коррекции дозы, но требует наблюдения за пациентами во избежание интоксикации.

Проникает в грудное молоко в значительных количествах.

Показания к применению

Хронический миелолейкоз: впервые выявленный (у детей и взрослых), бластный криз, фаза акселерации и хроническая фаза, терапия первой линии или при неудаче предшествующего лечения интерфероном альфа (у детей и взрослых).

Острый лимфобластный лейкоз: впервые диагностированный у пациентов положительных по филадельфийской хромосоме (Ph+) в комбинации с др. химиотерапией (у взрослых); рецидивирующий или рефрактерный у взрослых (Ph+)-пациентов в качестве монотерапии.

Миелодиспластические и миелопролиферативные заболевания, связанные с генными перестройками рецептора фактора роста тромбоцитов (у взрослых).

Системный мастоцитоз (у взрослых) с неизвестным с-Kit мутационным статусом или при отсутствии D816V с-Kit мутации.

Гиперэозинофильный синдром и/или хроническая эозинофильная лейкемия у взрослых.

Неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли ЖКТ у взрослых.

Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая взрывающаяся дерматофибросаркома у взрослых.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, период лактации, возраст до 2 лет (безопасность и эффективность применения не установлены).

С осторожностью

Тяжелая печеночная/печеночная недостаточность, пациенты, находящиеся на гемодиализе.

Режим дозирования

Внутрь, во время еды, запивая полным стаканом воды, однократно, рекомендуемая суточная доза в стадию ремиссии - 400 мг, в стадию обострения и при бластном кризе - 600 мг.

При прогрессировании заболевания, недостаточном гематологическом эффекте в течение 3 мес терапии и отсутствии побочных эффектов возможно увеличение дозы: в стадию ремиссии - до 600 мг/сут, в стадию обострения и при бластном кризе - до 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в день).

Лечение - длительное, с целью достижения и поддержания клинической и гематологической ремиссии.

При нарушении функции печени (увеличение концентрации билирубина в 3 раза по сравнению с исходным значением, активности "печеночных" трансаминаз - в 5 раз) лечение прекращают, пока значения показателей не снизятся до 1.5 и 2.5 соответственно. В этом случае лечение возобновляют, снижая дозы с 400 до 300 мг и с 600 до 400 мг.

В случае появления нейтропении и тромбоцитопении тактика лечения зависит от стадии заболевания. В стадию ремиссии при снижении нейтрофилов до 1 тыс./мкл, тромбоцитов - до 50 тыс./мкл лечение (400 мг/сут) прекращают до нормализации соответствующих показателей (нейтрофилов - не менее 1.5 тыс./мкл, тромбоцитов - не менее 75 тыс./мкл); затем лечение возобновляют в прежнем режиме (400 мг/сут); если вновь происходит снижение показателей ниже границы допустимых значений, лечение возобновляют после перерыва (необходимого для восстановления показателей крови) в сниженной дозе - 300 мг/сут.

При бластном кризе и в стадию обострения (режим дозирования - 600 мг/сут) в случае снижения нейтрофилов менее 500/мкл, тромбоцитов - менее 100 тыс./мкл лечение прекращают; для дифференцирования причины, вызвавшей цитопению, проводят биопсию костного мозга; если цитопения не связана с лейкемией, дозу иматиниба снижают до 400 мг;

если цитопения сохраняется в течение последующих 2 нед, дозу уменьшают до 300 мг; если цитопения продолжается до 4 нед, лечение прекращают до восстановления показателей крови (нейтрофилов - не менее 1 тыс./мкл, тромбоцитов - не менее 200 тыс./мкл), а затем возобновляют в сниженной дозе - 300 мг/сут.

Побочное действие

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, рвота, нарушение функции печени (повышение активности "печеночных" трансаминаз и ЩФ, гипербилирубинемия).

Со стороны органов кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения.

Со стороны мочевыделительной системы: задержка жидкости в организме - увеличение массы тела, поверхностные отеки, местные или распространенные отеки, плевральный и/или перикардальный выпот, асцит, отек легких, отеки периорбитальной области, реже - конечностей, нарушение функции почек.

Со стороны ССС: ХСН.

Прочие: мышечный спазм.

Передозировка

Симптомы: применение в эксперименте в суточной дозе 3600 мг/кв.м (превышающей максимально допустимую в 7.5 раз) в течение 7-10 сут приводило к гибели животных вследствие множественных дегенеративных изменений тканей и органов.

Взаимодействие

Повышает концентрацию субстратов изоферментов CYP3A4 (симвастатина, циклоспорина, пимозида и др.), CYP2C9 (варфарина и др.), CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, а также ЛС, метаболизирующихся при участии изофермента CYP3A4 (в т.ч. триазолобензодиазепинов, БМКК дигидропиридинового ряда, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы).

Ингибиторы изофермента CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин и др.) увеличивают концентрацию иматиниба в плазме.

Индукторы изофермента CYP3A4 (фенитоин, дексаметазон, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал и др.) снижают концентрацию иматиниба.

Особые указания

Оказывает тератогенный эффект, поэтому женщины репродуктивного возраста во время приема препарата должны тщательно соблюдать меры по контрацепции.

Вызывает задержку жидкости в организме, поэтому пациентам необходимо регулярно следить за массой тела. У пациентов старше 65 лет вероятность развития отеков увеличивается и возрастает риск возникновения плеврального и перикардального выпота, отека легких. Отеки исчезают при снижении дозы и назначении диуретиков или отмене препарата.

Иматиниб может вызывать раздражение ЖКТ, поэтому его рекомендуется принимать вместе с пищей и запивать полным стаканом воды.

Во время терапии необходимо контролировать картину периферической крови еженедельно в течение первого месяца, 1 раз в 2 нед в течение второго месяца и каждые 2-3 мес - в последующий период.

Риск развития миелодепрессии увеличивается при бластном кризе и в стадии обострения хронического лейкоза. Средняя продолжительность нейтропении - 2-3 нед, тромбоцитопении - 3-4 нед. Обычно снижение дозы или временное прекращение лечения уменьшают изменения клеточного состава крови, лишь в редких случаях требуется отмена лечения.

Во избежание развития печеночной недостаточности до начала лечения и ежемесячно при наличии клинических признаков следует контролировать состояние печени (активность "печеночных" трансаминаз и ЩФ, содержание билирубина в крови). При печеночной недостаточности показан тщательный контроль концентрации препарата в плазме во избежание интоксикации.

Следует иметь в виду, что при длительной терапии потенциально существует риск возникновения гепато- и нефротоксичности, а также оппортунистических инфекций.