

Руководство по контролю основных нежелательных явлений, возникающих на терапии Гливеком® у пациентов с ХМЛ



Показания для назначения препарата
Гливек при ХМЛ:¹

- ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе
- Впервые выявленный хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых
- Терапия первой линии или при неудаче предшествующей терапии интерфероном у детей и взрослых



У пациентов с ХМЛ терапия препаратом Гливек® характеризуется хорошей переносимостью¹⁻³

- Клинические исследования показали, что Гливек обладает хорошей переносимостью, приемлемым соотношением риск/польза у пациентов во всех стадиях ХМЛ, а также низким риском серьезных нежелательных явлений.

Наиболее частые наблюдавшиеся нежелательные явления^{1:}

Миелосупрессия	Диарея	Кожная сыпь
Головная боль	Диспепсия	Мышечные спазмы
Тошнота	Боли в животе	Артралгия
Рвота	Периорбитальные и периферические отеки	Утомляемость

- Частота и тяжесть нежелательных явлений зависят от дозы препарата и фазы ХМЛ⁴
- Степень тяжести нежелательных явлений, как правило, от легкой до умеренно выраженной (1-я и 2-я степени). Возникающие нежелательные явления обычно не требуют перерывов в лечении или отмены Гливека^{1,2}
- Нежелательные явления были причиной отмены препарата у^{1:}
 - 2% пациентов с впервые диагностированным ХМЛ
 - 4% пациентов в поздней хронической фазе после неудачи терапии интерфероном
 - 4% пациентов в фазе акселерации после неудачи терапии интерфероном
 - 5% пациентов в фазе бластного криза после неудачи терапии интерфероном

Нежелательные явления в большинстве случаев предсказуемы. Своевременная сопутствующая терапия позволяет купировать нежелательные явления, связанные с терапией Гливеком

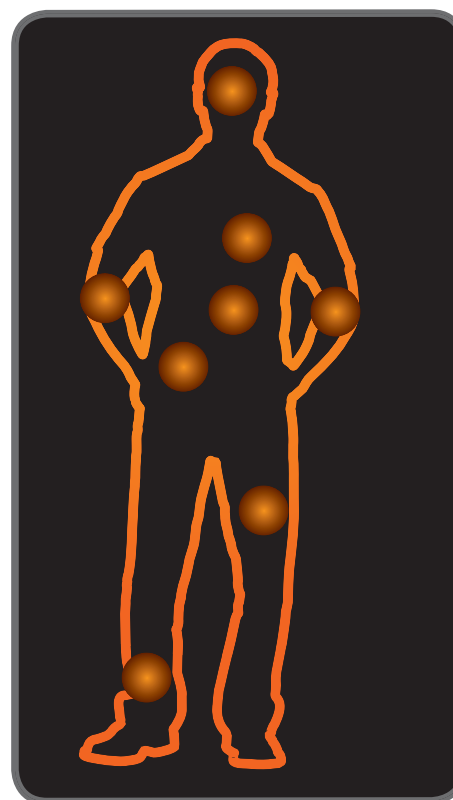
Гливек®: переносимость*

Гематологические нежелательные явления

- ❑ Миелосупрессия: анемия/тромбоцитопения/нейтропения

Негематологические нежелательные явления

- ❑ Желудочно-кишечные нарушения (включая тошноту и диарею)
- ❑ Отеки
- ❑ Кожная сыпь
- ❑ Костно-мышечные нарушения: мышечные спазмы, артралгия, миалгия
- ❑ Печеночные нарушения
- ❑ Сердечно-сосудистые и почечные нарушения
- ❑ Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей



*в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата

Обзор данных о нежелательных явлениях

В соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата¹

Нежелательные эффекты ¹	Очень частые ($\geq 1/10$)	Частые ($\geq 1/100, < 1/10$)
Сердечно-сосудистые нарушения	—	—
Нарушения со стороны системы кроветворения	Нейтропения, тромбоцитопения, анемия	Панцитопения, фебрильная нейтропения
Неврологические нарушения	Головная боль ^{1,2}	Головокружения, парестезии, нарушение вкуса, гипестезия
Со стороны органов чувств	—	Отек век, конъюнктивит, повышение слезоотделения, «затуманивание зрения», конъюнктивальные кровоизлияния, синдром «сухого» глаза
Нарушения со стороны органов дыхательной системы, грудной клетки и средостения	—	Диспноэ, носовое кровотечение, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в животе ⁴	Метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	—	—
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Периорбитальные отеки, дерматит, экзема, кожная сыпь	Отечность лица, зуд, эритема, сухость кожи, алоpecia, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации
Нарушения со стороны костно-мышечной системы	Мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии и артралгии, и боли в костях ⁵	Припухлость суставов
Метаболические и нутрициальные нарушения	—	Анорексия
Инфекционные заболевания	—	—
Нарушения общего характера	Задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость, увеличение массы тела	Слабость, лихорадка, озноб, анasarка, дрожь, снижение массы тела
Гепатобилиарные нарушения	—	Повышение уровней печеночных ферментов
Нарушения со стороны репродуктивной и эндокринной системы	—	—
Психические нарушения	—	Бессонница

Ссылки к таблице:

1. В расчете на один человеко-год нарушения со стороны сердца, включая застойную сердечную недостаточность, чаще наблюдались у пациентов в фазе акселерации и бластного криза ХМЛ, чем у пациентов в ХФ ХМЛ. 2. Головная боль чаще всего возникала у пациентов со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (GIST). 3. Плевральный выпот чаще всего наблюдался у пациентов со стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта и у пациентов в ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК, чем у пациентов в ХФ ХМЛ. 4 и 5. Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения чаще отмечались у пациентов с GIST. 6. Костно-мышечные боли и другие родственные НЯ чаще имели место у пациентов с ХМЛ, чем у пациентов с GIST. 7. Пневмония чаще возникала у пациентов в прогрессирующих фазах ХМЛ и у пациентов с GIST. 8. Приливы чаще отмечались у пациентов с GIST, а кровоточивость (гематомы, кровоподтеки) — у пациентов с GIST и в прогрессирующих фазах ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК). 9. Было отмечено несколько случаев смерти пациентов от печеночной недостаточности и некроза печени.

Иногда ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Редкие ($< 1/1000$)
Сердцебиение, тахикардия, застойная сердечная недостаточность ¹ , отек легких, «приливы» к лицу, кровоизлияния	Аритмии, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, гипертензия, гематомы, похолодание конечностей, гипотензия, синдром Рейно, перикардиальный выпот
Тромбоцитемия, лимфопения, угнетение костно-мозгового кроветворения	Гемолитическая анемия
Мигрень, сонливость, обмороки, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром «усталых» ног, тремор, геморрагический инсульт, геморрагический инсульт	Повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва
Раздражение глаз, боль в глазах, синдром «сухого глаза», орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек, вертиго, шум в ушах, снижение слуха	Отек диска, отек зрительного нерва, глаукома
Плевральный выпот ³ , боли в глотке или гортани, фарингит	Плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния
Стоматит, изъязвление полости рта, желудочно-кишечное кровотечение ⁵ , отрыжка, мелена, асцит, язва желудка, эзофагит, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит	Колит, илеус, воспаление кишечника
Боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание	—
Пустулезная сыпь, ушибы, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, легкое образование гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, буллезная сыпь	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона
Скованность суставов и мышц	Мышечная слабость, артриты
Гипокалиемия, повышение аппетита или снижение аппетита, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, подагра, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия	Гиперкалиемия, гипомагниемия
Опоясывающий герпес, простой герпес, , назофарингит, пневмония ⁷ , синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочепускающих путей, гастроэнтерит, сепсис	микозы
Общее недомогание, боль в груди, повышение в крови уровня щелочной фосфатазы, креатинина, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы	Повышен уровень амилазы в плазме.
Гипербилирубинемия, гепатит, желтуха	Печеночная недостаточность, некроз печени ⁹
Гинекомастия, меноррагии, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки, нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция	—
Депрессия, тревога, снижение либидо	Спутанность сознания



Миелосупрессия

- У пациентов ХМЛ в результате клонального гемопоэза клеток с филадельфийской хромосомой, экспрессирующих bcr-abl, повреждены все основные компоненты нормального гемопоэза.

Таким образом, миелосупрессия свидетельствует о терапевтическом эффекте²

- Гливек оказывает минимальное действие на нормальный гемопоэз²
- На ранних стадиях болезни миелосупрессия, вызванная терапией, возникает реже и проявляется менее тяжело, чем на поздних стадиях⁴⁻⁷
- К факторам риска относятся:^{2,3}
 - Длительность хронической фазы ХМЛ
 - Развернутая стадия болезни (фаза акселерации или бластный криз)
 - Повышенный процент бластов в костном мозге
 - Низкий уровень гемоглобина
 - Миелосупрессия во время лечения интерфероном в анамнезе
 - Предшествующее лечение бусульфаном

Подходы к ведению пациентов

Мониторирование

- Рекомендуется проводить пристальное мониторирование состояния пациентов высокого риска, особенно на ранних этапах лечения³
- Регулярное клиническое мониторирование должно включать тщательный клинический осмотр пациента и развернутый анализ периферической крови.
 - Еженедельно при абсолютном числе нейтрофилов <1500 в 1 мм^3 или тромбоцитов $< 100\,000$ в 1 мм^3
 - Каждые 2 недели вплоть до 12-й недели терапии – при большем числе клеток и отсутствии других признаков или симптомов

Лечение

- Поддерживающая терапия компонентами крови или ростовыми факторами⁹

При наличии нейтропении и тромбоцитопении рекомендуется временное снижение дозы Гливека или временный перерыв в лечении^{1,3}

Хроническая фаза (ХФ) — нейтрофилы $< 1.0 \times 10^9 / \text{л}$ и/или тромбоциты $< 50 \times 10^9 / \text{л}$:

Если цитопения не развивается повторно, временный перерыв приема Гливека предпочтительнее снижения дозы

Фаза акселерации (ФА) или бластный криз (БК) — нейтрофилы $< 0.5 \times 10^9 / \text{л}$ и/или тромбоциты $< 10 \times 10^9 / \text{л}$:

Снижение дозы, если нейтропения не связана с ХМЛ; временный перерыв приема Гливека в случае персистирующей цитопении

Более полная информация о коррекции доз Гливека у таких пациентов приведена в инструкции по медицинскому применению препарата¹



Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- При лечении Гливеком нежелательные явления со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея и боль в животе) встречаются относительно часто³, например на тошноту жалуются 40–60% пациентов с ХФ ХМЛ; и до 70% пациентов с развернутыми фазами заболевания²
- Обычно выраженность тяжести нежелательных явлений не превышает 1-й степени и носит дозозависимый характер

Подходы к ведению пациентов

- Существуют следующие способы снизить вероятность появления тошноты:¹⁻³
 - Принимать препарат во время еды, желательно во время основного приема пищи, запивая его полным стаканом воды
 - При высоких дозах — разделить суммарную дозу на 2 приема в сутки во время приемов пищи
 - Если тошнота носит упорный характер, следует использовать противорвотные препараты
- Пациенты с эзофагитом или с грыжей пищеводного отверстия диафрагмы в анамнезе должны принимать препарат не позже чем за 2 часа до сна¹⁻³
- Пациентам с диареей можно назначать противодиарейные препараты^{2,3}



Негематологические нежелательные явления

Отеки

- Отеки (чаще легкие или умеренно выраженные) возникают более чем у 50% пациентов, принимающих Гливек®, и представляют собой одно из самых распространенных нежелательных явлений²
- Как правило, отеки носят периферическую локализацию и чаще всего наблюдаются в периорбитальной области и в области нижних конечностей^{1,3}
- Более тяжелые проявления избыточной задержки жидкости центрального характера (застойная сердечная недостаточность, плевральный выпот, перикардальный выпот, отек легких, асцит и анасарка) возникают редко и наблюдаются у менее, чем 5% пациентов с ХМЛ^{3,7}
- Факторы риска возникновения отеков включают:¹⁻³
 - Развернутые фазы болезни
 - Преклонный возраст
 - Применение высоких доз Гливека
 - Женский пол
 - Сердечная или почечная недостаточность

Подходы к ведению пациентов

- Контроль массы тела и клиническая оценка сердечной и легочной симптоматики помогают своевременно выявлять задержку жидкости^{2,3}

Периорбитальные отеки^{2,3,7}

- Отмена терапии обычно не требуется
- Хороший эффект могут дать ограничение потребления соли и местное применение стероидов
- В тяжелых случаях — низкие дозы диуретиков

Отеки нижних конечностей^{2,3}

- Эффективной мерой профилактики таких отеков является ношение эластичных компрессионных чулок
- В легких случаях показаны низкие дозы диуретиков
- В тяжелых случаях — временная отмена препарата + диуретики



Кожная сыпь

- Кожная сыпь и дерматит являются наиболее часто отмечаемыми кожными реакциями — частота их возникновения составляет до 44%; эти нежелательные явления, как правило, бывают легкими и транзиторными²
- Обычно наблюдается генерализованная сыпь в виде макропапулёзных элементов на предплечьях, туловище и, иногда, на лице. Такая сыпь часто сопровождается зудом^{2,3}
- Тяжелые кожные реакции, требующие отмены препарата, возникают менее, чем у 1% пациентов.³ Редкие случаи крапивницы наблюдались у пациентов с высоким числом базофилов³

Подходы к ведению пациентов

- Обычно рекомендуется раннее выявление кожных реакций и быстрое начало симптоматической терапии²
- Симптоматическая терапия эффективна при кожной сыпи в легкой или умеренно выраженной форме и включает следующие препараты:²
 - Антигистаминные препараты
 - Мази и бальзамы
 - Местные препараты на основе каменноугольного дегтя
 - Если перечисленные препараты не дают эффекта, применяют местные стероиды или проводят короткие курсы терапии пероральными глюкокортикоидами
- При тяжелых кожных реакциях рекомендуется следующий подход:^{2,3}
 - Временная отмена Гливека
 - Преднизолон в дозе 1 мг/кг в сутки
 - Постепенное — в течение нескольких недель — снижение дозы преднизолона до 20 мг в сутки
 - Постепенное возобновление терапии Гливеком с дозы 100 мг в сутки (постепенно повышают дозу по 100 мг в неделю, одновременно сводя на нет дозу преднизолона).



Костно-мышечные нарушения

- Мышечные спазмы, артралгии и миалгии возникают у 25–50% пациентов, принимающих Гливек®. Эти нежелательные явления обычно бывают легкими или умеренно выраженными²
 - Интенсивность мышечных спазмов обычно не меняется с течением времени. Они возникают в мышцах кистей, стоп, в икроножных и бедренных мышцах, преимущественно ночью или при физических нагрузках^{2,3}
 - Боли в костях или суставах обычно локализуются в бедренной или большой берцовой костях, в тазобедренном или коленном суставах. Они обычно возникают в течение первого месяца терапии и обычно проходят сами собой³

Подходы к ведению пациентов

Миалгии

- Лечение, как правило, симптоматическое (например, анальгетиками) и не требует снижения дозы Гливека²

Мышечные спазмы

- Хороший эффект дают пищевые добавки с кальцием или магнием или, в редких случаях, хинин²

Артралгии

- У пациентов с нормальным числом тромбоцитов и отсутствием в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения можно контролировать боли нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС).³ Пациентам, имеющим в анамнезе ЖКТ кровотечения, помимо НПВС можно назначать ингибиторы протонной помпы или антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов³



Нарушения со стороны печени

- Повышение уровней печеночных ферментов 3-й степени наблюдается у 2–4% пациентов, которые принимают Гливек®, как правило во время первых 2–3 месяцев терапии^{1,2}
- Эти изменения обычно проходят в течение 14–21 дня после отмены препарата, и большинство пациентов могут возобновить прием Гливека²
- Резкий подъем уровней трансаминаз или билирубина встречается нечасто (менее чем у 3% пациентов); снижение обычно происходит после уменьшения дозы или временной отмены препарата, примерно, на 1 неделю¹

Подходы к ведению пациентов

- У пациентов, получающих Гливек, следует проводить регулярный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза)¹
- Если уровень билирубина более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН) или уровни трансаминаз превышают ВГН более чем в 5 раз, то рекомендуются следующие меры:¹

Отменить Гливек до тех пор, пока концентрация билирубина не снизится до уровня $< 1,5$ x ВГН, а концентрации трансаминаз — до уровней $< 2,5$ x ВГН



Продолжать лечение Гливеком в сниженной суточной дозе

Взрослые: Дозу снижают с 400 до 300 мг или с 600 до 400 мг, или с 800 до 600 мг в сутки.

Дети: Дозу снижают с 340 до 260 мг/м² в сутки.



Сердечно-сосудистые нарушения

- Застойная сердечная недостаточность во время терапии Гливеком встречается с такой же частотой, как в общей популяции.¹¹
- Большинство пациентов, у которых была отмечена сердечная недостаточность, имели другие сопутствующие заболевания и факторы риска, включая преклонный возраст и наличие в анамнезе сердечных заболеваний¹¹
- В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании, которое включало 1106 пациентов с впервые диагностированным ХМЛ, частота сердечной недостаточности или дисфункции левого желудочка, которые имели возможную или вероятную связь с лечением иматинибом, составила 0,04% в год^{4,13,14}

Подходы к ведению пациентов

Мониторирование

- Необходимо проводить тщательный контроль состояния пациентов с заболеваниями сердца или с факторами риска сердечной недостаточности. Следует всесторонне обследовать и соответствующим образом лечить каждого пациента, у которого выявляются признаки или симптомы сердечной недостаточности¹



Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

- Гливек® и его метаболиты в значимых количествах почками не экскретируются. Клиренс свободного Гливека у пациентов с нарушениями функции почек и у пациентов с нормальной функцией почек, вероятно, сходен¹

Подходы к ведению пациентов

Мониторирование

- Пациентам с нарушениями функции почек следует назначать минимальную стартовую дозу Гливека. Следует соблюдать осторожность при лечении Гливеком пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек¹



Лекарственные взаимодействия

- Гливек метаболизируется в печени ферментной системой CYP3A4 и является ингибитором изоферментов CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5¹

Препараты, которые могут повышать уровень Гливека® в сыворотке:¹

Кларитромицин
Эритромицин

Итраконазол
Кетоконазол

Препараты, которые могут понижать уровень Гливека в сыворотке:¹

Карбамазепин
Дексаметазон
Зверобой продырявленный

Фенобарбитал
Фенитоин
Рифампицин

Препараты, уровень которых в сыворотке может повышаться при одновременном назначении Гливеком:¹

Циклоспорин
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов
Статины

Парацетамол
Пимозид
Триазолбензодиазепин
Ингибиторы варфарина/
фенпрокумона* (статины)

Прием Гливека с пищей

- Для сведения к минимуму риска раздражения желудочно-кишечного тракта Гливек рекомендуется принимать во время еды, запивая полным стаканом воды¹

* Пациентов, получающих такие антикоагулянты, как варфарин, следует перевести на низкомолекулярный гепарин.

ГЛИВЕК®/GLIVEC®

Лекарственная форма

Иматиниба мезилат. Таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг или 400 мг. Капсулы 50 мг или 100 мг.

Показания

Впервые выявленный хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых; ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза, а также в хронической фазе; терапия первой линии или при неудаче предшествующей терапии интерфероном у детей и взрослых; впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз с наличием филадельфийской хромосомы (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 у взрослых пациентов с неизвестным с-Kit мутационным статусом или при отсутствии D816V с-Kit мутации; гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых пациентов; неоперабельные и/или метастатические злокачественные стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) у взрослых пациентов; неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Дозы и способ применения

Взрослые: При ХМЛ в хронической фазе — 400 мг внутрь 1 раз в сутки, больным с ХМЛ в фазе акселерации или в бластном кризе — 600 мг 1 раз в сутки. При Ph+ОЛЛ — 600 мг/сут. При системном мастоцитозе — 400 мг/сут. При системном мастоцитозе с эозинофилией рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки; в случае недостаточной эффективности и хорошей переносимости препарата возможно увеличение дозы до 400 мг в сутки. При гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе — 400 мг/сут. У больных с гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом, обусловленными аномальной FIP1L1-PDGFR-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки; при недостаточной эффективности препарата и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут. При МДС/МПЗ и GIST-400 мг в сутки. При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме — 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в сутки). У больных с ХМЛ и GIST при определенных условиях может рассматриваться вопрос об увеличении дозы до 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в сутки).

У пациентов с нарушениями функции почек и печени лечение препаратом следует начинать с 400 мг 1 раз в сутки.

Возможна коррекция режима дозирования в связи с нежелательными явлениями или недостаточным ответом на лечение.

Детям с ХМЛ препарат назначают в дозе из расчета 340 мг/м² в сутки. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата. Беременность, период кормления грудью.

Предосторожности

С целью минимизации риска нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды. Для предупреждения выраженной задержки жидкости на фоне лечения рекомендуется регулярно измерять массу тела пациентов. Рекомендуется регулярное проведение клинических анализов крови и определение показателей функции печени. У больных с Ph+ОЛЛ при комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, оказывающих гепатотоксическое действие, рекомендуется проводить контроль функции печени. Соблюдать осторожность у больных с нарушениями функции печени или тяжелыми нарушениями функции почек, а также у больных с заболеваниями сердца. Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца или риском развития сердечной недостаточности. У пациентов с гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом, МДС/МПЗ и системным мастоцитозом при развитии

эозинофилии следует проводить ЭКГ-исследование и определение сывороточного уровня тропонина. При выявлении отклонений от нормы, в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1–2 мг/кг) в течение 1–2 недель одновременно с Гливеком.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином, необходимо регулярно проводить определение уровня тиреотропного гормона. Опыт применения препарата у детей в возрасте до 2 лет отсутствует.

Взаимодействия

Соблюдать осторожность при применении вместе с препаратами, являющимися ингибиторами (кетоканазол, кларитромицин) или индукторами (дексаметазон, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, растительные препараты, содержащие зверобой продырявленный) фермента CYP3A4, а также с препаратами, являющимися субстратами для CYP3A4 (например, триазоло-бензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, симвастатин, циклоспорин, пимозид), для CYP2C9 (варфарин), CYP2D6 (метопролол) или парацетамолом/ацетаминофеном.

Побочное действие

Очень часто: головная боль, тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе, миалгии, артралгии, мышечные спазмы и судороги, боль в костях, дерматит, экзема, сыпь, повышенная утомляемость, увеличение веса. **Часто:** анорексия, бессонница, головокружение, парестезии, вкусовые нарушения, приливы, слабость, повышение температуры тела, озноб, повышение слезоотделения, конъюнктивиты, синдром «сухого глаза», затуманивание зрения, одышка, носовое кровотечение, кашель, метеоризм, напряжение живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры, сухость во рту, гастрит, повышение активности печеночных ферментов, зуд. Сухость кожи, эритема, выпадение волос, ночная потливость, отеки суставов.

Потенциально опасные нежелательные явления, отмечавшиеся на фоне применения препарата: задержка жидкости, анасарка, отеки (включая отек мозга, орбитальной клетчатки, скопление жидкости в перикарде, брюшной полости, легких), нейтропения, тромбоцитопения или анемия, панцитопения, гемолитическая анемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, сепсис, воспаление подкожной клетчатки, грибковая инфекция, инфекция верхних дыхательных путей, интерстициальные болезни легких, пневмония, перикардиальный/плевральный выпот, плевритная боль в груди, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния и фиброз, застойная сердечная недостаточность, аритмия, фибрилляция предсердия, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардит, тампонада сердца, тромбоз/эмболия, стронгуляционная и обтурационная кишечная непроходимость, панкреатит, печеночная недостаточность, некроз печени, эксфолиативный дерматит, ангионевротический отек, синдром Стивенса-Джонсона, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Свита, лихеноидный кератоз, красный плоский лишай, токсический эпидермальный некролиз, анафилактический шок, синкопе, снижение артериального давления, гематомы, острая дыхательная недостаточность, острая почечная недостаточность, кровоизлияния (включая головной мозг, глаза, почки, ЖКТ), мелена, рвота с кровью, дивертикулит, колит, воспалительные заболевания кишечника, перфорация желудочно-кишечного тракта, асцит, кровоизлияния/некроз опухоли, остеонекроз или аваскулярный некроз головки бедренной кости, невралгия седалищного нерва, неврит зрительного нерва, катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва, снижение слуха, синдром Рейно, повышение внутричерепного давления, периферическая нейропатия, парестезия, депрессия, судороги.

Формы выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 100 мг по 20 или 60 шт. в упаковке.

Таблетки, покрытые оболочкой, 400 мг по 10 или 30 шт. в упаковке.

Капсулы 50 мг по 30 шт. в упаковке.

Капсулы 100 мг по 24, 36, 48, 96, 120 или 180 шт. в упаковке.

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Список литературы

1. Гливек — инструкция по медицинскому применению препарата. 2. Guilhot F et al. The Oncologist 2004; 9: 271-281. 3. Deininger MW et al. J Clin Oncol 2003; 21: 1637-1647. 4. O'Brien SG et al. N Engl J Med 2003; 348: 994-1004. 5. Talpaz M et al. Blood 2002; 99: 1928-1937. 6. Sawyers CL et al. Blood 2002; 99: 3530-3539. 7. Hensley ML et al. Semin Hematol 2003; 40(suppl 2): 21-25. 8. Druker BJ, et al. Haematology 2001: 87-112. 9. Quintas-Cardama et al. American Cancer Society 2004; 2592-2597. 10. Hirai M. Skin Res Technol. 2006 Feb; 12(1): 32-5. 11. Atallah E, Durand J-B, H. Kantarjian H, Jabbour E, O'Brien S, M. Rios M, J. Cortes E. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108:Abstract 2146. 12. Lloyd-Jones DM et al. Circulation 2002; 106: 3068-3307. 13. Hatfield A et al. Nature medicine 2007; 13 (13). Correspondence. 14. Druker BJ. New Engl J Med 2006; 355; 2408-2417.



Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
Тел.: +7 (495) 967-1270
Факс: +7 (495) 967-1268
www.novartis.com



гливек®
иматиниб