

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ФИЛАХРОМИН® ФС/PHILACHROMIN® FS

Торговое название: Филахромин® ФС

Международное непатентованное название: Иматиниб (*Imatinib*)

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу:

Активное вещество

	50 мг	100 мг
Иматиниба мезилат	59,75 мг	119,5 мг
в пересчете на иматиниб	50 мг	100 мг

Вспомогательные вещества

Целлюлоза микрокристаллическая	46 мг	92 мг
Кросповидон	7,5 мг	15 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,75 мг	1,5 мг
Магния стеарат	1 мг	2 мг

Состав капсулы: корпус: титана диоксид 2 %, желатин до 100 %; крышечка: краситель индигокармин 0,3 %, титана диоксид 1 %, краситель железа оксид желтый 1,7143 %, желатин до 100 %

Описание

Дозировка 50 мг: твердые желатиновые капсулы № 3 корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета

Дозировка 100 мг: твердые желатиновые капсулы № 1, корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета

Содержимое капсул – порошок или порошок с гранулами от белого до желтого с коричневатым оттенком цвета

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы.

Код АТХ: L01XE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб избирательно ингибирует фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена Bcr (breakpoint cluster region) и протоонкогена Abl (Abelson) на

клеточном уровне. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Bcr-Abl-тирозинкиназу, а также незрелых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе. У больных хроническим миелолейкозом иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, обладает противоопухолевой активностью при монотерапии.

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

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 взрывающейся 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.

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

Фармакокинетика

Всасывание. После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98 %. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания и замедление скорости всасывания. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» составляет 40 – 60 %.

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

Метаболизм. Иматиниб метаболизируется в основном в печени. Основным метаболитом иматиниба, циркулирующим в кровеносном русле, является N-деметилованное пиперазиновое производное, которое *in vitro* обладает фармакологической активностью, сходной с таковой исходного препарата.

Выведение. Иматиниб выводится преимущественно в виде метаболитов в течение 7 дней после приема одной дозы (кишечником – 68 %, почками – 13 %). В неизмененном виде

выводится около 25 % дозы (20 % – кишечником и 5 % – почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 часов. При применении повторных доз, назначаемых 1 раз в день, фармакокинетика иматиниба не изменяется. Значение равновесной концентрации превышает значение исходной в 1,5 – 2,5 раза.

Фармакокинетика в разных группах

У пациентов старше 65 лет объем распределения незначительно увеличивается (на 12 %). Значение клиренса иматиниба увеличивается при увеличении массы тела пациента. Однако эти изменения не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела и возраста пациента.

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Фармакокинетика у детей

Как и у взрослых, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание препарата после приема внутрь. Установлена кумуляция препарата после повторного приема.

Фармакокинетика при нарушении функции экскреторных органов

При нарушении функции печени сывороточные концентрации иматиниба могут возрастать. При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается повышение экспозиции лекарственного препарата в плазме в 1,5 – 2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Корреляция между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлена.

Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз у детей и взрослых.
- Положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз 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 у взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.
- Рецидивирующий или рефрактерный острый лимфобластный лейкоз положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) 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 неизвестным c-Kit мутационным статусом.
- Гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых пациентов с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGRF альфа-тирозинкиназой.
- Адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Беременность и период кормления грудью.

С осторожностью

Следует с осторожностью назначать 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

Филахромин® ФС следует принимать внутрь, во время приема пищи, запивая полным стаканом воды.

Дозы 400 и 600 мг в сутки следует принимать в 1 прием, суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема – по 400 мг утром и вечером.

Для пациентов (включая детей), которые не могут проглотить капсулу целиком, содержимое капсулы разводят водой или яблочным соком. Получившуюся суспензию следует принимать внутрь сразу после приготовления.

При хроническом миелолейкозе (ХМЛ) рекомендуемая доза **Филахромина® ФС** зависит от фазы заболевания.

В *хроническую фазу ХМЛ* доза для взрослых составляет 400 мг в сутки; в *фазу акселерации* и при *бластном кризе* – 600 мг в сутки. Препарат следует принимать 1 раз в сутки. 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 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-х лет* основывается на площади поверхности тела (мг/м^2).

Детям с *хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ* рекомендуется доза 340 мг/м^2 в сутки. 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.

Нет данных по применению препарата у детей младше 2-х лет.

При *остром лимфобластном лейкозе с (Ph+)* рекомендуемая доза **Филахромин[®] ФС** составляет 600 мг в сутки.

При *миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях (МДС/МПЗ)* рекомендуемая доза **Филахромин[®] ФС** составляет 400 мг в сутки.

При *неоперабельных и/или метастатических ГИСО* рекомендуемая доза **Филахромин[®] ФС** составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы **Филахромин[®] ФС** с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

Лечение **Филахромин[®] ФС** проводят до первых признаков прогрессирования заболевания.

При применении препарата в качестве *адъювантной терапии у пациентов с ГИСО* рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме рекомендуемая доза **Филахромина® ФС** составляет 800 мг в сутки.

При гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ) у взрослых пациентов рекомендуемая доза **Филахромина® ФС** составляет 400 мг в сутки. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение суточной дозы до 400 мг. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза **Филахромина® ФС** составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки.

При системном мастоцитозе, обусловленном аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой, образующейся в результате слияния генов Fip like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. Увеличение дозы со 100 мг до 400 мг может быть рассмотрено при недостаточной эффективности и отсутствии побочных эффектов.

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки.

Хотя опыт применения иматиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа ограничен, у данной категории пациентов терапию препаратом также можно начинать с дозы 400 мг 1 раз в сутки.

При плохой переносимости терапии иматинибом начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности – увеличена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

Лечение должно быть приостановлено при развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в зависимости от тяжести наблюдавшегося серьезного побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5 x ВГН и активности трансаминаз печени до значения менее 2,5 x ВГН.

Терапию **Филахромином® ФС** следует возобновить с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей – с 340 до 260 мг/м² в сутки.

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 побочных эффектов.

Рекомендации по уменьшению дозы в соответствии с развитием нейтропении и тромбоцитопении представлены в таблице:

Показания для применения	Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
Системный мастоцитоз (СМ) и гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз (ГЭС/ХЭЛ), обусловленные аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза Филахромина® ФС 100 мг)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.	1.Отменить Филахромин® ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $\geq 75000/\text{мкл}$. 2.Возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии.

Хроническая фаза ХМЛ у детей и взрослых, злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза Филахромин [®] ФС для взрослых - 400 мг, для детей-340 мг/м ²).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.	1.Отменить Филахромин [®] ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $\geq 75000/\text{мкл}$. 2.Возобновить лечение Филахромином [®] ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии.
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 Филахромином [®] ФС в уменьшенной дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м ²).	
Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при <i>Rh+</i> остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м ²).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа тромбоцитов <10000/мкл после одного и более месяцев лечения.	1. Проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга). 2.Если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу Филахромин [®] ФС до 400 мг (у детей - 260 мг/м ²). 3.Если цитопения сохраняется в течение 2-х недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей - 200 мг/м ²). 4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, необходимо отменить Филахромин [®] ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1000/\text{мкл}$ и тромбоцитов $\geq 20000/\text{мкл}$; затем возобновить лечение Филахромином [®] ФС в дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м ²).
Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза Филахромин [®] ФС 800 мг).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.	1.Отменить Филахромин [®] ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $\geq 75000/\text{мкл}$; 2.Возобновить лечение Филахромином [®] ФС в дозе 600 мг.
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 Филахромином [®] ФС в уменьшенной дозе 400 мг.	

Побочное действие

В развернутой стадии ХМЛ или ГИСО больные могут иметь множественные сопутствующие нарушения, затрудняющие оценку побочных действий иматиниба из-за целого ряда симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных препаратов.

Известно, что ежедневный длительный прием иматиниба внутрь у взрослых и детей с ХМЛ в целом переносится хорошо. У большинства пациентов на определенном этапе лечения возможны побочные эффекты легко или умеренно выраженные.

Побочные эффекты сходны у пациентов, получающих иматиниб по различным показаниям.

У пациентов со злокачественными ГИСО реже отмечается миелосупрессия, а внутриопухолевые кровотечения характерны только для данной группы.

Частота развития побочных эффектов и общая частота побочных эффектов различной степени тяжести сходны у пациентов, получающих терапию иматинибом в дозе 400 мг в сутки и 800 мг в сутки.

Наиболее частые побочные эффекты, связанные с приемом препарата - проходящие легкая тошнота, рвота, диарея, абдоминальные боли, повышенная утомляемость, миалгии и мышечные судороги, сыпь, периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и нижних конечностях. Все эти явления легко купируются.

Сочетанные побочные действия, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрая прибавка массы тела с периферическими отеками или без них могут быть в целом квалифицированы как «задержка жидкости». Для устранения вышеуказанных побочных эффектов необходимо на время прекратить терапию иматинибом, назначить диуретические средства. В некоторых случаях эти явления могут достигать степени серьезных и даже угрожающих жизни.

Побочные действия, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения.

Определение частоты: *очень часто* ($> 10\%$), *часто* (от $> 1\%$ и $< 10\%$), *нечасто* ($> 0,1\%$ и $< 1\%$), *редко* ($> 0,01\%$ и $< 0,1\%$), *очень редко* ($< 0,01\%$), включая отдельные сообщения.

Инфекционные заболевания: нечасто – простой герпес, опоясывающий герпес, пневмония¹, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной клетчатки, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; *редко* - микозы.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – нейтропения, тромбоцитопения, анемия; *часто* – панцитопения, фебрильная нейтропения; *нечасто* - тромбоцитопения, лимфопения, угнетение костномозгового кроветворения, эозинофилия, лимфаденопатия; *редко* - гемолитическая анемия.

Нарушения обмена веществ и питания: часто – анорексия; *нечасто* – гипокалиемия, повышенный аппетит или снижение аппетита, подагра, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, гипонатриемия, гиперкальциемия, гипергликемия; *редко* – гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения психики: часто – бессонница, *нечасто* – депрессия, тревога, снижение либидо; *редко* – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль²; *часто* – головокружение, нарушение вкуса, парестезии, гипестезия; *нечасто* – мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног (синдром Виттмаака-Экбома), тремор, геморрагический инсульт, отек мозга; *редко* – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения: часто – отек век, конъюнктивит, повышение слезоотделения, «затуманивание» зрения, кровоизлияние под конъюнктиву, сухость конъюнктивы; *нечасто* – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, макулярный отек, папиллярный отек, ретинальные кровоизлияния, блефарит; *редко* – катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – головокружение, шум в ушах, потеря слуха, вертиго.

Нарушения со стороны сердца: нечасто – сердцебиение, застойная сердечная недостаточность³, отек легких, тахикардия, нарушение проницаемости капилляров, повышение артериального давления, понижение артериального давления, «приливы» к лицу⁴, тромбозы/эмболии; *редко* – аритмии, мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто – кровоизлияния⁴; *редко* – гематомы, похолодание конечностей, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: часто – носовое кровотечение, одышка, кашель; *нечасто* – плевральный выпот⁵, боли в глотке или гортани, фарингит, острая дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония; *редко* – плевральная боль, легочный фиброз, плеврит, легочная гипертензия, легочное кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, рефлюкс-эзофагит, боли в животе⁶; *часто* – вздутие живота,

метеоризм, запор, изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит, сухость во рту, гастрит, панкреатит; *нечасто* – отрыжка, желудочно-кишечные кровотечения⁷, некроз опухоли, хейлит, асцит, язва желудка, дисфагия, мелена, панкреатит, дивертикулит; *редко* – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника, дивертикулит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности «печеночных» ферментов; *нечасто* - желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; *редко* – печеночная недостаточность⁹, некроз печени⁹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – периорбитальный отек, дерматит, экзема, кожная сыпь; *часто* – отечность лица, отечность век, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; *нечасто* – петехии, кровоподтеки, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, легкое образование гематом, уртикария, повреждение ногтей, пурпура, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, фолликулит, псориаз, эксфолиативный дерматит, буллезная сыпь; *редко* – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), ангионевротический отек, изменение цвета ногтей, мультиформная эритема, лейкокластический васкулит, везикулярная сыпь, синдром Стивенса-Джонсона, острый генерализованный экзантемный пустулез, лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; *очень редко* - токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях⁸; *часто* – отечность в области суставов; *нечасто* - ишиалгия, скованность мышц и суставов; *редко* – мышечная слабость, артрит, острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), миопатия, аваскулярный некроз головки бедренной кости.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – почечная недостаточность, боль в области почек, частое мочеиспускание, гематурия, острая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны репродуктивной и эндокринной систем: нечасто – гинекомастия, увеличение молочных желез, боль в сосках, отек мошонки, снижение потенции, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла; *очень редко* – у женщин кровотечение из кисты яичника.

Общие расстройства: очень часто – задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость; *часто* – слабость, повышение температуры тела, озноб, дрожь, анасарка; *нечасто* – общее недомогание, боль в груди.

Прочие: очень часто – увеличение массы тела; *часто* – снижение массы тела; *нечасто* – повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и концентрации креатинина в сыворотке крови; *редко* – повышение активности амилазы в плазме крови; *очень редко* – анафилактический шок.

¹ Пневмония наиболее часто отмечается у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

² Головная боль наиболее часто отмечается у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО.

³ Побочные явления со стороны сердца, включая застойную сердечную недостаточность, чаще отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе.

⁴ «Приливы» наиболее часто отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

⁵ Плевральный выпот чаще отмечается у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с больными с ХМЛ в хронической фазе.

^{6/7} Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

⁸ Мышечно-скелетные боли, включая миалгию, артралгию, боль в костях чаще отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

⁹ Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некрозе печени.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

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.

Передозировка у взрослых

При приеме иматиниба в дозе 1200 – 1600 мг в течение 1 – 10 дней у пациента с ХМЛ в фазе бластного криза наблюдались тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, эритема, отеки, припухлость суставов, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, абдоминальная боль, головная боль, снижение аппетита.

При приеме иматиниба в дозе 1800 – 3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6-ти дней) отмечались слабость, миалгии, желудочно-кишечные боли, повышение концентраций в крови креатинфосфокиназы и билирубина. При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно у пациента развились тошнота, рвота, абдоминальная боль, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности трансаминаз печени.

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

Передозировка 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 числа лейкоцитов.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Увеличение концентрации иматиниба в плазме крови возможно при одновременном применении иматиниба с лекарственными средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450 (кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин) вследствие замедления метаболизма иматиниба. Необходима осторожность при сочетанном применении *Филахромин[®] ФС* с препаратами – ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Одновременное применение с лекарственными средствами, являющимися индукторами CYP3A4 (например, дексаметазона, рифампицина, противосудорожных препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона или лекарственными средствами на основе зверобоя продырявленного) может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, снижению его концентрации в плазме.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение концентрации симвастатина в крови, что является следствием ингибирования CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин и пимозид). Иматиниб может увеличивать сывороточные концентрации других лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридины, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб *in vitro* ингибирует также CYP2C9 и CYP2C19.

При одновременном применении с варфарином возможно увеличение протромбинового времени. При одновременном назначении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и в конце терапии иматинибом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. Альтернативно следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных производных гепарина.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими лекарственными средствами в высоких дозах возможно развитие транзиторной гепатотоксичности в виде повышения активности трансаминаз печени и гипербилирубинемии.

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут оказывать гепатотоксическое действие, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим надо учитывать возможность усиления эффектов лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом.

При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки совместно с метопрололом, субстратом фермента CYP2D6, отмечалось умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением $C_{\max}$ и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с иматинибом, не требуется коррекции режима дозирования.

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

Лечение **Филахромином® ФС** следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами.

Рекомендуется соблюдать осторожность при обращении с содержимым капсулы во избежание контакта с кожей, со слизистой оболочкой глаз или случайного вдыхания порошка препарата. После вскрытия капсул следует сразу вымыть руки.

Рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

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

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца.

У пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями следует регулярно определять массу тела, так как при применении иматиниба часто отмечается выраженная задержка жидкости.

При быстром неожиданном увеличении массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию **Филахромином® ФС** и/или назначить диуретики. В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом.

У пациентов с злокачественными ГИСО возможны желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из опухоли. Отмечаются как внутрибрюшные, так и внутripеченочные кровотечения, в зависимости от анатомической локализации опухоли.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким уровнем эозинофилов следует проводить ЭКГ-исследование и определять сывороточную концентрацию 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 иматинибом.

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

*Эффективность и безопасность применения **Филахромина® ФС** у детей младше 2-х лет пока не установлена.*

Пациентам перенесшим тиреоидэктомию и получающим заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона, так как возможно развитие гипотиреоза.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и заболеваниями сердца в начале терапии иматинибом, в отдельных случаях, отмечалось развитие кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности, которые купировались введением системных глюкокортикостероидов, мероприятиями направленными на поддержание кровообращения и временной отменой иматиниба.

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. Конкретных рекомендаций по режиму дозирования **Филахромин[®] ФС** у больных с нарушением функции почек нет.

Во время терапии иматинибом и, как минимум, в течение 3-х месяцев после следует использовать надежные методы контрацепции.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Иматиниб оказывает токсическое воздействие на репродуктивную функцию, однако потенциальный риск для плода пока неизвестен.

Иматиниб не следует назначать в период беременности, за исключением тех случаев, когда это жизненно необходимо, при этом следует предупредить пациентку о наличии потенциального риска для плода. Женщинам детородного возраста во время терапии иматинибом следует применять эффективные методы контрацепции.

Известно, что неизмененный иматиниб и/или его метаболиты в значительных количествах выделяются с молоком. Женщинам, принимающим **Филахромин[®] ФС**, следует отказаться от кормления грудью.

Возможное влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами

В настоящее время данные о возможном влиянии **Филахромин[®] ФС** на способность управлять транспортными средствами и механизмами отсутствуют. Тем не менее, учитывая, что применение препарата может привести к развитию таких побочных эффектов, как головокружение, обморок и затуманивание зрения, рекомендуется соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Форма выпуска

Капсулы 50 мг, 100 мг.

Дозировка 50 мг: по 30 капсул во флаконы полимерные. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 флакону или по 3 контурных ячейковых упаковки вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Дозировка 100 мг: по 24, 36, 48, 96, 120 или 180 капсул во флаконы полимерные. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

По 12 или по 6 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной. По 2, 3, 4, 8, 10, 15 контурных ячейковых упаковок (по 12 капсул) или по 4, 6, 8, 16, 20, 30 контурных ячейковых упаковок (по 6 капсул) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

В сухом, защищённом от света месте при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в местах недоступных для детей.

Условия отпуска

По рецепту врача.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства

ЗАО «Ф-Синтез», Россия

Юридический адрес: РФ, 143422, Московская область, Красногорский район, Петрово-Дальнее с.

Адрес производственной площадки: 142279, Московская область, Серпуховский район, п. Оболенск, корп. 7-8.

Тел: (495) 608-33-80

Факс: (495) 608-13-80

e-mail: info@f-sintez.ru

www.f-sintez.ru

Генеральный директор

ЗАО «Ф-Синтез»



Н.А.Уваров