

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ФИЛАХРОМИН® ФС/PHILACHROMIN® FS**

**Регистрационный номер:** ЛП 001694-030512

**Торговое название:** Филахромин® ФС

**Международное непатентованное название:** Иматиниб (*Imatinib*)

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав на одну капсулу:**

*Активное вещество*

	<b>50 мг</b>	<b>100 мг</b>
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 неизменном 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-PDGFR 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<sup>2</sup>).

Детям с *хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ* рекомендуется доза 340 мг/м<sup>2</sup> 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 **Филахромина® ФС** составляет 600 мг в сутки.

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

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

Лечение **Филахромином® ФС** проводят до первых признаков прогрессирования заболевания.

При применении препарата в качестве *адьювантной терапии у пациентов с ГИСО* рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. Оптимальная длительность адьювантной 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 *Fir 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 **Филахромин<sup>®</sup> 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/м<sup>2</sup> 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	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов	1.Отменить Филахромин <sup>®</sup> ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ≥1500/мкл и

(ГЭС/ХЭЛ), обусловленные аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза Филахромина® ФС 100 мг)	<50000/мкл.	тромбоцитов $\geq 75000$ /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 Филахромина® ФС для взрослых - 400 мг, для детей-340 мг/м <sup>2</sup> ).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.  В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.	1. Отменить Филахромин® ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов $\geq 75000$ /мкл. 2. Возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии.  Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение Филахромином® ФС в уменьшенной дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м <sup>2</sup> ).
Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ острым лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м <sup>2</sup> ).	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 Филахромина® ФС до 400 мг (у детей – 260 мг/м <sup>2</sup> ). 3. Если цитопения сохраняется в течение 2-х недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м <sup>2</sup> ). 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 $\geq 1000$ /мкл и тромбоцитов $\geq 20000$ /мкл; затем возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м <sup>2</sup> ).
Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза Филахромина® ФС 800 мг).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50000/мкл.  В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл.	1. Отменить Филахромин® ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1500$ /мкл и тромбоцитов $\geq 75000$ /мкл; 2. Возобновить лечение Филахромином® ФС в дозе 600 мг.  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, пневмония<sup>1</sup>, 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 боль<sup>2</sup>; *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 недостаточность<sup>3</sup>, отек легких, тахикардия, нарушение проницаемости капилляров, повышение артериального давления, понижение артериального давления, «приливы» к лицу<sup>4</sup>, тромбозы/эмболии; *редко* – аритмии, мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, перикардит, тампонада сердца.

*Нарушения со стороны сосудов: нечасто* – кровоизлияния<sup>4</sup>; *редко* – гематомы, похолодание конечностей, синдром Рейно.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: часто* – носовое кровотечение, одышка, кашель; *нечасто* – плевральный выпот<sup>5</sup>, 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 животе<sup>6</sup>; *часто* – вздутие живота, метеоризм, запор, изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит, сухость во рту, гастрит, панкреатит; *нечасто* – отрыжка, желудочно-кишечные кровотечения<sup>7</sup>, 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 недостаточность<sup>9</sup>, некроз печени<sup>9</sup>.

*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 костях<sup>8</sup>; *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.

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

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

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> «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.

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

<sup>6/7</sup> Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечаются у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

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

<sup>9</sup> 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 (кетконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин) вследствие замедления метаболизма иматиниба. Необходима осторожность при сочетанном применении **Филахромина® ФС** с препаратами – ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Одновременное применение с лекарственными средствами, являющимися индукторами CYP3A4 (например, дексаметазона, рифампицина, противоэпилептических 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 O-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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 **Филахромин<sup>®</sup> 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 **Филахромина® 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 **Филахромина® 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](mailto:info@f-sintez.ru)

[www.f-sintez.ru](http://www.f-sintez.ru)

Генеральный директор

ЗАО «Ф-Синтез»

Н.А.Уваров