

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### ФИЛАХРОМИН®

**Регистрационный номер:** ЛП-001694

**Торговое название:** Филахромин®

**Международное непатентованное название:** Иматиниб

**Лекарственная форма:** капсулы

**Состав на одну капсулу:**

<i>Активное вещество:</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Дозировка</i>
	<b>50 мг</b>	<b>100 мг</b>
Иматиниба мезилат	59,75 мг	119,5 мг
в пересчете на иматиниб	50 мг	100 мг
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
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 капсулы: титана диоксид - 2 %, желатин - до 100 %; крышечка капсулы: индигокармин - 0,3 %, титана диоксид - 1 %, 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, включая незрелые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по филадельфийской хромосоме хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом.

Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови пациентов с 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 %. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) 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 является N-деметилированное пиперазиновое производное, циркулирующее в кровеносном русле, 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 сутки, фармакокинетические параметры иматиниба не изменяются. 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. Для пациентов с массой тела 50 кг средняя величина клиренса иматиниба составляет 8,5 л/ч, а для пациентов с массой тела 100 кг – 11,8 л/ч. Однако эти различия не являются существенными и не требуют коррекции дозы препарата в зависимости от массы тела пациента.

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

*Фармакокинетика у детей*

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание иматиниба после приема внутрь. Установлена кумуляция иматиниба 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 иматиниба и тяжестью почечных нарушений не выявлена.

### **Показания к применению**

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) 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 (ОЛЛ) у детей и 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 (МДС/МПЗ), 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 (ГЭС/ХЭЛ) 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 позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов.
- Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к иматинибу или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):
- Беременность и период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Следует с осторожностью применять препарат **Филахромин®**:

- у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести;
- у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени тяжести;
- у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности;
- при проведении регулярной процедуры гемодиализа;
- при одновременном применении с лекарственными средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, лекарственными средствами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4;

- при одновременном применении с парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата **Филахромин**<sup>®</sup> при беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Исследования на животных показали, что иматиниб обладает репродуктивной токсичностью. Имеются сообщения о случаях спонтанного прерывания беременности и увеличения частоты пороков развития плода.

Женщины с сохраненным репродуктивным потенциалом должны применять эффективные методы контрацепции в течение всего периода лечения препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> и в течение 3-х месяцев после прекращения лечения.

Иматиниб и его активные метаболиты проникают в грудное молоко, при необходимости применения препарата **Филахромин**<sup>®</sup> в период грудного вскармливания следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

### **Способ применения и дозы**

**Филахромин**<sup>®</sup> следует принимать внутрь, во время приема пищи, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств.

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 **Филахромин**<sup>®</sup> 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.

При отсутствии выраженных нежелательных реакций 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 ( $\text{мг}/\text{м}^2$ ).

Детям с хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ рекомендуется доза  $340 \text{ мг}/\text{м}^2$  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.

При *остром лимфобластном лейкозе с (Ph+)* рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 600 мг в сутки.

При *миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях (МДС/МПЗ)* рекомендуемая доза **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 400 мг в сутки.

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

Лечение препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> проводят до появления первых признаков прогрессирования заболевания.

При применении препарата в качестве *адъювантной терапии у пациентов с ГИСО* рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. Минимальная продолжительность лечения составляет 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При *неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме* рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 800 мг в сутки.

При *гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе* у взрослых пациентов рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> 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 нежелательных реакций 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 препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном

статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки.

При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, 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 нарушениями функции печени*

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, у пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени тяжести препарат **Филахромин**<sup>®</sup> следует применять в минимальной суточной дозе - 400 мг. При развитии нежелательных токсических реакций дозу препарата необходимо уменьшить. Пациентам с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести препарат следует назначать с осторожностью.

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У пациентов с нарушениями функции почек или у пациентов, которым требуется систематическое проведение гемодиализа, лечение препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

При непереносимости иматиниба начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности – увеличена.

#### *Пациенты пожилого и старшего возраста*

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

#### *Коррекция режима дозирования при развитии негематологических нежелательных реакций препарата.*

Лечение должно быть приостановлено при развитии любой серьезной негематологической нежелательной реакции, связанной с приемом препарата, до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшейся серьезной нежелательной реакции.

При увеличении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови в 3 и 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 «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5 x ВГН.

Терапию препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> 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 нежелательных реакций со стороны системы кроветворения (тромбоцитопения, нейтропения тяжелой степени тяжести)*

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы в зависимости от степени выраженности этих нежелательных реакций.

Рекомендации по уменьшению дозы препарата **Филахромин**<sup>®</sup> в соответствии с развитием нейтропении и тромбоцитопении представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Рекомендации по уменьшению дозы препарата **Филахромин**<sup>®</sup> в соответствии с развитием нейтропении и тромбоцитопении

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 препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> составляет 100 мг)	Снижение абсолютного количества нейтрофилов < 1×10 <sup>9</sup> /л и/или количества тромбоцитов < 50×10 <sup>9</sup> /л.	1.Отменить препарат <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> до восстановления абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1,5×10 <sup>9</sup> /л и тромбоцитов ≥ 75×10 <sup>9</sup> /л. 2.Возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> в дозе, применяемой до прерывания терапии.
Хроническая фаза ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м <sup>2</sup> ), злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопрولي	Снижение абсолютного количества нейтрофилов < 1×10 <sup>9</sup> /л и/или количества тромбоцитов < 50×10 <sup>9</sup> /л.	1.Отменить препарат <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> до восстановления абсолютного количества нейтрофилов ≥ 1,5×10 <sup>9</sup> /л и тромбоцитов ≥ 75×10 <sup>9</sup> /л. 2.Возобновить лечение



Показания для применения	Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
феративные заболевания, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> для взрослых - 400 мг).	В случае повторного снижения количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .	препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> в дозе, применяемой до прерывания терапии.  Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> 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 <i>Rh+</i> остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> для взрослых – 600 мг, для детей – 340 мг/м <sup>2</sup> ).	Снижение абсолютного количества нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$ после одного и более месяцев лечения.	1. Удостовериться, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> 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 препарат <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$ ; затем возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> в дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м <sup>2</sup> ).
Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза препарата <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> 800	Снижение абсолютного количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .	1. Отменить препарат <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до

Показания для применения	Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
мг).	В случае повторного снижения количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ ; 2. Возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> в дозе 600 мг.  Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b> <sup>®</sup> в уменьшенной дозе 400 мг.

### Побочные действия

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата могут испытывать те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ ( $> 10\%$ ), связанными с приемом препарата, являются: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. Часто отмечаются периферические отеки преимущественно в периорбитальной области и отеки нижних конечностей. В основном эти НЯ легкие или умеренно выраженные.

Типы нежелательных явлений и частота их развития схожи при приеме иматиниба взрослыми и детьми с лейкозами.

При применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных ГИСО могут возникать миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и сыпь. Однако миелосупрессия чаще развивается у пациентов с ХМЛ, а у пациентов со злокачественными ГИСО чаще возникают желудочно-кишечные и внутриопухолевые кровотечения.

Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, чаще возникают при ГИСО. Другими серьезными НЯ при применении иматиниба могут быть гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и

задержка роста у детей. Возможна коррекция дозы иматиниба в зависимости от степени выраженности НЯ, вплоть до отмены препарата.

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

Определение частоты: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), включая отдельные сообщения, *частота неизвестна* (частота не может быть подсчитана по доступным данным).

*Инфекционные и паразитарные 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* – микоз.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): редко* – синдром лизиса опухоли.

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

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто* – анорексия; *нечасто* – гипокалиемия, повышение 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, тремор, геморрагический инсульт, отек мозга; *редко* – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

*Нарушения со стороны органа зрения: часто* – отек век, конъюнктивит, повышение слезоотделения, нечеткость (затуманенность) зрения, конъюнктивальные кровоизлияния, синдром «сухого глаза»; *нечасто* – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, макулярный отек, кровоизлияния в склере глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит;

*редко* – катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в стекловидное тело.

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

*Нарушения со стороны сердца: нечасто* – ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность<sup>3</sup>, отек легких, тахикардия, «приливы»<sup>4</sup>; *редко* – аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, перикардит, тампонада сердца, повышение артериального давления.

*Нарушения со стороны сосудов: нечасто* – кровоизлияние<sup>4</sup>, тромбоз/эмболия; *редко* – гематома, похолодание конечностей, синдром Рейно, субдуральная гематома, снижение артериального давления; *очень редко* – анафилактический шок.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто* – носовое кровотечение, одышка, кашель; *нечасто* – плевральный выпот<sup>5</sup>, боли в глотке или гортани, фарингит, острая дыхательная недостаточность<sup>10</sup>, интерстициальная пневмония; *редко* – плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочное кровоизлияние.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто* – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боль в животе<sup>6</sup>; *часто* – вздутие живота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит; *нечасто* – изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит, отрыжка, желудочно-кишечное кровотечение<sup>7</sup>, кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, хейлит, асцит, язва желудка, дисфагия, мелена, панкреатит, эзофагит, рвота кровью, перфорация ЖКТ<sup>11</sup>, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость; *редко* – колит, воспаление кишечника, дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром).

*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* – периорбитальные отеки, дерматит, экзема, кожная сыпь; *часто* – отечность лица, зуд, эритема, сухость кожи, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; *нечасто* – пустулезная сыпь, петехии, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, повреждение ногтей, пурпура, гипотрихоз,

гиперпигментация/гипопигментация кожи, фолликулит, псориаз, эксфолиативный дерматит, буллезная сыпь, ладонно-подошвенная эритродизестезия; *редко* – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), ангионевротический отек, изменение цвета ногтей, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема, лихеноидный кератоз, красный плоский лишай; *очень редко* – токсический эпидермальный некролиз; *частота неизвестна* – лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто* – мышечные спазмы и судороги, костно-мышечная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях<sup>8</sup>; *часто* – припухание суставов; *нечасто* – скованность мышц и суставов; *редко* – мышечная слабость, артрит, рабдомиолиз/миопатия, аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости; *частота неизвестна* – замедление роста у детей.

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

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто* – гинекомастия, увеличение молочных желез, боль в сосках, отек мошонки, эректильная дисфункция, сексуальная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла; *очень редко* – кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: 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 злокачественными ГИСО.

<sup>3</sup> Нежелательные явления со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечаются у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами 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 пациентами с ХМЛ в хронической фазе.

<sup>67</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 ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

<sup>9</sup> Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

### **Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке**

В клинической практике отмечалось ограниченное число случаев 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 наблюдались тошнота, рвота, диарея, кожная сыпь, эритема, отеки, припухлость в основном лица, 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 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин), вследствие замедления метаболизма иматиниба. Необходима осторожность при сочетанном применении **Филахромин**<sup>®</sup> с лекарственными средствами – ингибиторами изоферментов CYP3A4.

Одновременное применение с лекарственными средствами, являющимися индукторами CYP3A4 (например, дексаметазоном, рифампицином, противосудорожными препаратами: карбамазепином, окскарбазепином, фенитоином, фенобарбиталом, фосфенитоином, примидоном или препаратами зверобоя продырявленного), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме.

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение  $C_{max}$  и AUC симвастатина в 2 и 3,5 раза соответственно, что является следствием ингибирования изофермента CYP3A4 иматинибом. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин, циклоспорин и пимозид). Иматиниб может увеличивать концентрации в плазме крови 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 изоферменты CYP2C9 и CYP2C19.

При одновременном применении иматиниба с варфарином наблюдается увеличение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и в конце терапии иматинибом, а также при изменении режима дозирования иматиниба. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных гепаринов.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими препаратами в высоких дозах возможно развитие транзиторной печеночной токсичности в виде увеличения активности «печеночных» трансаминаз и гипербилирубинемии.

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

*In vitro* иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим надо учитывать усиление эффектов лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом.

При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе 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-глюкуронидацию 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> 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 осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

При назначении препарата пациентам с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять активность печеночных ферментов.

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

При быстром и неожиданном увеличении массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию **Филахромин**<sup>®</sup> и/или



назначить диуретики. В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом.

У пациентов 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 активности трансаминаз печени или концентрации билирубина отмечается менее чем у 3 % пациентов с ХМЛ и обычно контролируется снижением дозы иматиниба или временным прерыванием лечения (средняя продолжительность таких эпизодов составляет около 1 недели).

Эффективность и безопасность применения **Филахромин**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> у больных с нарушением функции почек нет.

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

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

В настоящее время данных по применению иматиниба у беременных женщин нет. Иमतиниб 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 неизменный иматиниб и/или его метаболиты в значительных количествах выделяются с молоком. Женщинам, принимающим **Филахромин**<sup>®</sup> следует отказаться от кормления грудью.

#### **Возможное влияние лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

В настоящее время данные о возможном влиянии **Филахромина**<sup>®</sup> 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.

*При производстве препарата на  
ООО «Натива», Россия:*

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.

*При производстве препарата на ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия:*

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 пачку из картона.

Дозировка 100 мг: по 120 капсул во флаконы полимерные. На флаконы наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 12 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной.

По 1 флакону или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

**Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

В защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в местах недоступных для детей.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.