

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО

ПРЕПАРАТА

**ФИЛАХРОМИН®**



Регистрационный номер: ЛП-001694

Торговое наименование препарата: Филахромин®

Международное непатентованное наименование: Иматиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав на одну капсулу:

Наименование ингредиента	Количество, мг	
	50 мг	100 мг
<i>Активное вещество:</i>		
Иматиниба мезилат	59,75	119,5
в пересчете на иматиниб	50	100
<i>Вспомогательные вещества:</i>		
Целлюлоза микrokристаллическая	46	92
Кросповидон	7,5	15
Кремния диоксид коллоидный	0,75	1,5
Магния стеарат	1	2
<i>Капсула:</i>		
<i>Состав корпуса капсулы</i>		
Титана диоксид	2 %	
Желатин	до 100 %	
<i>Состав крышечки капсулы</i>		
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, протеинтирозинкиназы ингибитор.

**Код АТХ:** L01XE01.

### **Фармакологические свойства**

#### *Механизм действия*

Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором тирозинкиназы, который выраженно ингибирует активность BCR-ABL тирозинкиназы, а также тирозинкиназы некоторых рецепторов: KIT, рецептора роста стволовых клеток, кодирующегося KIT-протоонкогеном, рецепторов домена дискоитина (DDR1 и DDR2), рецептора колониестимулирующего фактора и тромбоцитарного фактора роста альфа и бета (PDGFR- $\alpha$  и PDGFR- $\beta$ ). Иматиниб также может ингибировать клеточные реакции, запускаемые активацией этих рецепторных тирозинкиназ.

#### *Фармакодинамика*

Иматиниб – ингибитор тирозинкиназы, который выраженно ингибирует BCR-ABL тирозинкиназу *in vitro*, в клеточных культурах, а также *in vivo*. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз BCR-ABL-положительных клеточных линий, а также незрелых лейкозных клеток пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph<sup>+</sup> ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ). *Ex vivo* в периферической крови и костном мозге иматиниб селективно ингибирует BCR-ABL-положительные колонии клеток пациентов с ХМЛ. *In vivo* иматиниб демонстрирует противоопухолевую активность в режиме монотерапии у животных с BCR-ABL-положительными опухолевыми клетками.

Иматиниб ингибирует рецепторные тирозинкиназы PDGF и фактора роста стволовых клеток, а также клеточные реакции, регулируемые этими факторами. *In vitro* иматиниб подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеток гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО), которые экспрессируют активирующую мутацию KIT. Определенную роль в патогенезе миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний (МДС/МПЗ), гиперэозинофильного синдрома (ГЭС)/хронического эозинофильного лейкоза (ХЭЛ), а также взрывающейся дерматофибросаркомы играет конститутивная активация тирозинкиназы PDGF-рецептора или тирозинкиназы гена ABL вследствие встраивания/слияния с различными родственными белками или конститутивной выработки PDGF. Кроме того, конститутивная активация KIT или PDGFR также играет роль в патогенезе системного мастоцитоза (СМ). Иматиниб ингибирует передачу сигнала и пролиферацию клеток, являющуюся результатом нарушения регуляции киназной



активности PDGFR, KIT и ABL. При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО отмечается достоверное увеличение общей выживаемости и выживаемости без признаков заболевания.

Адьювантная терапия иматинибом у пациентов с ГИСО в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89 %, увеличивает выживаемость без признаков заболевания. Адьювантная терапия иматинибом у пациентов с ГИСО в течение 3 лет приводит к значительному увеличению общей выживаемости и выживаемости без признаков прогрессирования заболевания по сравнению с терапией в течение 1 года.

### **Фармакокинетика**

Фармакокинетические параметры иматиниба оценивались в диапазоне доз от 25 мг до 1000 мг. Фармакокинетические профили анализировали в первые сутки, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме крови на 7-е или 28-е сутки.

### **Всасывание**

После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98 %. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) составляет 40-60 %. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы.

При приеме иматиниба с пищей с высоким содержанием жиров в сравнении с приемом натощак отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение максимальной концентрации иматиниба в плазме крови ( $C_{max}$ ) на 11 %, AUC – на 7,4 %) и уменьшение скорости всасывания (увеличение времени достижения  $C_{max}$  на 1,5 ч).

### **Распределение**

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

### **Метаболизм**

Иматиниб метаболизируется главным образом в печени с образованием основного метаболита (N-деметилированного пиперазинового производного), циркулирующего в кровяном русле. *In vitro* метаболит иматиниба обладает фармакологической активностью, сходной с активностью исходного вещества. Значение AUC метаболита составляет 16 % от AUC иматиниба. Связывание метаболита с белками плазмы крови подобно таковому для иматиниба.

### *Выведение*

После приема одной дозы иматиниб выводится из организма в течение 7 суток, преимущественно в виде метаболитов (68 % – кишечником и 13 % – почками). В неизменном виде выводится около 25 % дозы (20 % – кишечником и 5 % – почками). Период полувыведения иматиниба составляет около 18 часов.

При применении повторных доз иматиниба 1 раз в сутки фармакокинетические параметры не изменяются, а равновесная концентрация иматиниба превышает исходную в 1,5-2,5 раза.

### ***Фармакокинетика у отдельных групп пациентов***

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 иматиниба в зависимости от массы тела.

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами несущественны и не требуют коррекции дозы.

### *Пациенты пожилого и старшего возрастов*

У пациентов старше 65 лет объем распределения иматиниба незначительно увеличивается (на 12 %).

### *Дети*

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков младше 18 лет происходит быстрое всасывание иматиниба после приема внутрь. AUC у пациентов данной группы в диапазоне доз 260 и 340 мг/м<sup>2</sup> сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 и 600 мг соответственно. При сравнении значений AUC<sub>(0-24)</sub> на 1-е и 8-е сутки после повторного приема иматиниба в дозе 340 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в сутки у детей и подростков отмечается возрастание величины этого показателя в 1,7 раза, свидетельствующее о кумуляции иматиниба.

На основе объединенного популяционного фармакокинетического анализа у детей с гематологическими заболеваниями (ХМЛ, Ph<sup>+</sup> ОЛЛ и др.) было показано, что клиренс иматиниба прямо пропорционален площади поверхности тела. Другие демографические показатели (возраст, масса тела и индекс массы тела) не имеют клинически значимого влияния на экспозицию иматиниба. Анализ подтвердил, что экспозиция иматиниба у детей при применении в диапазоне доз 260 мг/м<sup>2</sup> (не выше 400 мг) и 340 мг/м<sup>2</sup> (не выше 600 мг) 1 раз в сутки сходна с таковой у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг 1 раз в сутки.



### *Пациенты с нарушениями функции печени*

У пациентов с различной степенью нарушений функции печени средние значения AUC не увеличиваются.

### *Пациенты с нарушениями функции почек*

При применении иматиниба у пациентов с нарушениями функции почек легкой или средней степени тяжести (клиренс креатинина  $> 30$  мл/мин) отмечается увеличение экспозиции иматиниба в плазме крови в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Поскольку иматиниб выводится почками в незначительной степени, клиренс свободного иматиниба одинаковый у здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции почек. Корреляции между экспозицией иматиниба и тяжестью нарушений функции почек не выявлено.

### **Показания к применению**

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме хронический миелоидный лейкоз (Ph<sup>+</sup> ХМЛ) у детей и взрослых.
- Ph<sup>+</sup> ХМЛ 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 острый лимфобластный лейкоз (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией.
- Рецидивирующий или рефрактерный Ph<sup>+</sup> ОЛЛ 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.
- Неоперабельные и/или метастатические злокачественные ГИСО, позитивные по c-Kit (CD 117), у взрослых пациентов.
- Адьювантная терапия ГИСО, позитивных 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):
  - до 1-го года у пациентов с Ph<sup>+</sup> ОЛЛ;
  - до 2-х лет у пациентов с Ph<sup>+</sup> ХМЛ;
  - до 18 лет по остальным показаниям.
- Беременность и период грудного вскармливания.

### **С осторожностью**

Следует с осторожностью применять препарат **Филахромин**<sup>®</sup>:

- у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени;
- у пациентов с нарушениями функции почек тяжелой степени;
- 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**

#### *Контрацепция*

Пациенткам с сохранным репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом **Филахромин**<sup>®</sup>. Надежными являются такие методы контроля рождаемости, при правильном и постоянном использовании которых частота возникновения беременности не превышает 1 % в год.

#### *Беременность*

Применение препарата **Филахромин**<sup>®</sup> во время беременности противопоказано.

В исследованиях у животных отмечена репродуктивная токсичность иматиниба. Данные о применении иматиниба во время беременности отсутствуют. Имеются сообщения о



случаях самопроизвольного прерывания беременности и врожденных пороках развития у детей пациенток, принимавших иматиниб во время беременности.

#### *Грудное вскармливание*

Как иматиниб, так и его активный метаболит могут выделяться с молоком человека. Отношение концентрации в молоке к концентрации в плазме крови для иматиниба и его метаболита составило 0,5 и 0,9 соответственно, что свидетельствует о большей концентрации метаболита в грудном молоке. Принимая во внимание суммированное количество метаболита и неизмененного иматиниба, а также учитывая максимальное суточное потребление молока грудным младенцем, ожидается, что полученная с молоком доза иматиниба будет низкой (около 10 % от терапевтической дозы). Однако в связи с отсутствием данных во время терапии препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> пациенткам следует отказаться от грудного вскармливания.

#### *Влияние на фертильность*

Исследований влияния иматиниба на фертильность и сперматогенез у мужчин не проводилось. Пациентам мужского пола, получающим иматиниб, по данному вопросу следует обратиться за консультацией к лечащему врачу.

#### **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.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например детям, препарат **Филахромин**<sup>®</sup> можно принимать в разведенном виде; содержимое капсул разводят водой или яблочным соком.

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.

Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

Следует проводить рутинный контроль ответа на терапию у пациентов с Ph<sup>+</sup> ХМЛ как во время применения препарата, так и в случае изменения терапии с целью выявления субоптимального ответа на лечение, потери ответа, недостаточной приверженности пациента к лечению (комплаентности) или возможного лекарственного взаимодействия.

Коррекцию терапии следует проводить, основываясь на результатах мониторинга.

При ХМЛ рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> зависит от фазы заболевания.

В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг/сутки; в фазу акселерации и при бластном кризе – 600 мг/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;
- 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 терапии, 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>).

Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м<sup>2</sup>. 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 *Ph<sup>+</sup> ОЛЛ* рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 600 мг/сутки.

Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м<sup>2</sup>. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

У взрослых пациентов с *рецидивирующим или рефрактерным Ph<sup>+</sup> ОЛЛ* рекомендованная доза составляет 600 мг/сутки.

При *миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях* рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 400/сутки.

При *системном мастоцитозе* при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 400/сутки.

При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400/сутки. При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов *Fip like1* и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных нежелательных реакций возможно повышение дозы до 400 мг/сутки.

При *гиперэозинофильном синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе* у взрослых пациентов рекомендуемая доза препарата **Филахромин**<sup>®</sup> составляет 400 мг/сутки. У пациентов с ГЭС/ХЭЛ, обусловленных аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг/сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных нежелательных реакций возможно повышение дозы до 400 мг/сутки. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.



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

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> следует прекратить.

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

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

#### *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. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени тяжести.

#### *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 возрастов*

У пациентов пожилого и старшего возрастов не требуется коррекции режима дозирования препарата.

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

При развитии любой серьезной негематологической нежелательной реакции, связанной с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения состояния. Затем лечение

может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшейся нежелательной реакции.

При увеличении концентрации билирубина и активности «печеночных» трансаминаз в плазме 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> возобновляют 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)**

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 зависимости от степени выраженности нейтропении и тромбоцитопении представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**

Рекомендации по уменьшению дозы препарата **Филахромин**<sup>®</sup> в зависимости от степени выраженности нейтропении и тромбоцитопении

Показания для применения	Динамика количества нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
Системный мастоцитоз и гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз, 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> ),	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



Показания для применения	Динамика количества нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
<p>злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза препарата <b>Филахромин</b><sup>®</sup> для взрослых – 400 мг).</p>	<p>В случае повторного снижения количества нейтрофилов <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math> и/или количества тромбоцитов <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{л}</math>.</p>	<p>тромбоцитов <math>\geq 75 \times 10^9/\text{л}</math>.            2. Возобновить лечение 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>).</p>
<p>Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при <i>Rh+</i> ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная доза препарата <b>Филахромин</b><sup>®</sup> для взрослых – 600 мг, для детей – 340 мг/м<sup>2</sup>).</p>	<p>Снижение абсолютного количества нейтрофилов <math>&lt; 0,5 \times 10^9/\text{л}</math> и/или количества тромбоцитов <math>&lt; 10 \times 10^9/\text{л}</math> после одного и более месяцев лечения.</p>	<p>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-х 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 <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math> и тромбоцитов <math>\geq 20 \times 10^9/\text{л}</math>; затем возобновить лечение препаратом <b>Филахромин</b><sup>®</sup> в дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м<sup>2</sup>).</p>
<p>Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза препарата <b>Филахромин</b><sup>®</sup> 800 мг).</p>	<p>Снижение абсолютного количества нейтрофилов <math>&lt; 1 \times 10^9/\text{л}</math> и/или количества тромбоцитов <math>&lt; 50 \times 10^9/\text{л}</math>.</p>	<p>1. Отменить препарат <b>Филахромин</b><sup>®</sup> до тех пор, пока абсолютное количество нейтрофилов не увеличится до <math>\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}</math> и тромбоцитов</p>

Показания для применения	Динамика количества нейтрофилов и тромбоцитов в крови	Коррекция режима дозирования
	В случае повторного снижения количества нейтрофилов $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и/или количества тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ .	$\geq 75 \times 10^9/\text{л}$ ; 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.

### Побочное действие

Профиль безопасности иматиниба хорошо изучен. Большинство пациентов при применении иматиниба могут испытывать те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ ( $> 10\%$ ), связанными с приемом иматиниба, 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.

Миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отеки и сыпь могут возникать при применении иматиниба как по показанию ХМЛ, так и по поводу злокачественных ГИСО. 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 терапии.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» –  $> 10\%$ , «часто» –  $> 1\%$  и



< 10 %, «нечасто» – > 0,1 % и < 1 %, «редко» – > 0,01 % и < 0,1 %, «очень редко» – < 0,01 %, включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* *нечасто* – простой герпес, опоясывающий герпес, назофарингит, пневмония<sup>1</sup>, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; *редко* – микоз; *частота неизвестна* – реактивация вируса гепатита В.

*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, гипофосфатемия, дегидратация, гиперурикемия, подагра, 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, повышение слезоотделения, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, нечеткость (затуманенность) зрения, синдром «сухого глаза»; *нечасто* – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, макулярный отек, кровоизлияния в склереу 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; *редко* – аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, перикардит, тампонада сердца.

*Нарушения со стороны сосудов: часто* – «приливы»<sup>4</sup>, кровоизлияния<sup>4</sup>; *нечасто* – артериальная гипертензия, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, снижение артериального давления, синдром Рейно, тромбоз/эмболия; *редко* – повышение 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>, боль 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-кишечные кровотечения<sup>7</sup>, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит, кровотечения из опухоли ГИСО, некроз опухоли ГИСО, перфорация ЖКТ<sup>11</sup>; *редко* – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, 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, кожный зуд, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации; *нечасто* – пустулезная сыпь, петехии, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, пурпура, фолликулит, псориаз, 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, аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия; *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* – кровотечения из кисты желтого тела/яичника.

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

*Лабораторные и инструментальные данные: нечасто* – повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и концентрации креатинина в плазме крови; *редко* – повышение активности амилазы в плазме крови.

<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> НЯ 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>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-скелетная боль, включая миалгию, артралгию, боль в костях, чаще отмечается у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО.

<sup>9</sup> Имеются данные об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени с летальным исходом.

<sup>10</sup> Имеются данные об отдельных случаях развития выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

<sup>11</sup> Имеются данные об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом.

### ***Описание отдельных нежелательных реакций***

#### ***Угнетение кроветворения***

Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности максимальны в случае применения иматиниба в высоких дозах и зависят от стадии ХМЛ. В целом угнетение кроветворения на фоне применения иматиниба у пациентов с ХМЛ обратимо и в большинстве случаев не требует отмены терапии или уменьшения дозы иматиниба. Отмена терапии иматинибом требуется в небольшом числе случаев. Также отмечаются такие явления, как панцитопения, лимфопения и угнетение кроветворения.

#### ***Кровоизлияние/кровотечение***

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями являются кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникают у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными ГИСО, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное ее некрозом). Имеются отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). У пациентов с ХМЛ, у которых угнетение кроветворения отмечалось до начала лечения, в ходе лечения нередко также могут отмечаться кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. У пациентов с лейкозами с острым развитием заболевания нередко могут возникать кровотечения/кровоизлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

#### ***Отеки и задержка жидкости***

Отеки являются частыми нежелательными реакциями иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и коррелирует с концентрацией иматиниба в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой – отеки нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. Сочетанные нежелательные реакции, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть квалифицированы как «задержка жидкости» и в некоторых случаях достигать степени серьезных (в том числе жизнеугрожающих).

У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ частота развития сердечной недостаточности выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их



ослабленным состоянием в целом. Та же тенденция наблюдается в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство пациентов с отеками и задержкой жидкости являются лицами пожилого возраста (> 65 лет).

#### *Сыпь и тяжелые кожные нежелательные реакции*

У пациентов, получающих иматиниб, может отмечаться генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая может разрешаться самостоятельно, несмотря на продолжение терапии иматинибом, а также зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев может присутствовать эритродермия.

Сыпь отмечается примерно у трети всех пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям. Часто сыпь сопровождается зудом и, как правило, проявляется в виде эритематозных, пятнисто-папулезных или эксфолиативных поражений на предплечье, туловище или лице или в виде генерализованной сыпи с системными проявлениями. В большинстве случаев при возникновении сыпи выраженность ее незначительна, лечения не требуется. Однако, в более редких тяжелых случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона, мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) может потребоваться временная или полная отмена терапии иматинибом. Как правило, выраженность сыпи уменьшается после применения антигистаминных лекарственных средств и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях может возникнуть необходимость системной терапии глюкокортикостероидами.

#### *Гепатотоксичность*

Применение иматиниба может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в плазме крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако в ряде случаев оно может проявляться и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены иматиниба биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель.

Имеются сообщения о случаях развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождавшихся летальным исходом.

#### *Гипофосфатемия*

При применении иматиниба по всем показаниям отмечается сравнительно частое уменьшение содержания фосфатов в плазме крови и развитие гипофосфатемии (вплоть до III и IV степени тяжести), однако причины и клиническая значимость данных явлений не

установлена. Отмечается, что иматиниб ингибирует дифференцировку моноцитов в остеокласты у человека, что сопровождается уменьшением резорбтивной способности данных клеток. В остеокластах в присутствии иматиниба отмечено дозозависимое уменьшение количества лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK-L). Продолжительное ингибирование остеокластической активности по принципу отрицательной обратной связи может привести к увеличению концентрации паратгормона. Клиническая значимость указанных результатов, выявленных в доклинических исследованиях, остается неясной, связь с возникновением НЯ со стороны скелета, таких как переломы костей, не выявлена.

#### *Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника*

У пациентов, получающих иматиниб, может отмечаться изъязвление ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ чаще возникают у пациентов со злокачественными ГИСО. В случае метастазирующих ГИСО некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникает у пациентов со злокачественными ГИСО, у которых ее причиной могут служить метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения иматиниба в качестве средства адьювантной терапии).

#### *Синдром лизиса опухоли*

Причинно-следственная связь развития синдрома лизиса опухоли и применения иматиниба не может быть исключена, однако в некоторых случаях результаты исследований искажались применением одновременной медикаментозной терапии и другими независимыми факторами роста.

#### *Задержка роста у детей*

Может отмечаться влияние иматиниба на рост при применении у детей, особенно в препубертатном периоде. Причинно-следственная связь этого явления с лечением иматинибом не может быть исключена, несмотря на ограниченность данных в некоторых случаях задержки роста у детей с ХМЛ на фоне лечения иматинибом.

*Нежелательные реакции со стороны дыхательной системы тяжелой степени тяжести*  
НЯ тяжелой степени тяжести (иногда сопровождающиеся летальным исходом) отмечаются на фоне приема иматиниба: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательной систем может усугублять тяжесть НЯ.



## *Данные лабораторных тестов*

### Гематологические явления

У пациентов с ХМЛ отмечается развитие цитопении, в особенности, нейтропении и тромбоцитопении с немного более высокой частотой развития при применении иматиниба в дозах  $\geq 750$  мг. Возникновение цитопении имеет четкую зависимость от стадии заболевания: частота случаев развития нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов  $< 50 \times 10^9/\text{л}$ ) III или IV степени тяжести в 4-6 раз выше в фазе бластного криза и фазе акселерации по сравнению с таковой у пациентов с ХМЛ в хронической фазе. У пациентов с вновь диагностированным ХМЛ в хронической фазе может отмечаться развитие нейтропении IV степени тяжести (абсолютное количество нейтрофилов  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) и тромбоцитопении IV степени тяжести (количество тромбоцитов  $< 10 \times 10^9/\text{л}$ ). Средняя продолжительность эпизодов нейтропении и тромбоцитопении составляет от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Как правило, данные явления успешно корректируются уменьшением дозы или временной отменой терапии иматинибом, в редких случаях приводя к полной отмене иматиниба. Наиболее часто встречающимися проявлениями гематологической токсичности III и IV степени тяжести у детей с ХМЛ являются цитотоксичность, включая нейтропению, тромбоцитопению и анемию, которые наиболее часто развиваются в первые несколько месяцев терапии иматинибом.

У пациентов с нерезектабельными или метастатическими злокачественными ГИСО может отмечаться анемия III и IV степени тяжести, что может быть связано с желудочно-кишечными или внутриопухолевыми кровотечениями. Также могут отмечаться нейтропения III и IV степени тяжести и тромбоцитопения III степени тяжести. У пациентов данной категории тромбоцитопения IV степени не отмечалась. Снижение количества лейкоцитов и нейтрофилов отмечается, как правило, в первые 6 недель терапии; в последующем данные показатели остаются стабильными.

### Биохимические показатели

Может отмечаться увеличение активности аланинаминотрансферазы и аспаратаминотрансферазы III и IV степени тяжести и концентрации билирубина тяжелой степени тяжести, которые успешно корректируются уменьшением дозы или временной отменой терапии (средняя продолжительность данных эпизодов составляет 1 неделю).

Зарегистрированы также случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях с летальным исходом.

## **Передозировка**

Опыт применения иматиниба в дозах, превышающих терапевтические, ограничен. В клинической практике отмечались случаи передозировки иматиниба. В целом исход случаев передозировки был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов).

Антидот к иматинибу неизвестен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

### *Передозировка у взрослых*

При приеме иматиниба в дозе 1200-1600 мг в течение 1-10 суток наблюдались тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отеки, припухлость в основном лица, повышенная утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита.

При приеме иматиниба в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6-ти суток) отмечались слабость, миалгия, повышение концентраций креатинфосфокиназы и билирубина в плазме крови, желудочно-кишечная боль.

При применении иматиниба в дозе 6400 мг однократно у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности трансаминаз печени.

При приеме иматиниба в дозе 8-10 мг однократно отмечались рвота и желудочно-кишечная боль.

### *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**

При одновременном применении препарата **Филахромин**<sup>®</sup> с лекарственными средствами, ингибирующими изофермент CYP3A4 цитохрома P450, например ингибиторами протеазы (индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), противогрибковыми препаратами группы азолов (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол), некоторыми антибиотиками-макролидами (эритромицин, кларитромицин, телитромицин), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при одновременном применении препарата **Филахромин**<sup>®</sup> с лекарственными средствами – ингибиторами изоферментов CYP3A4.



Одновременное применение лекарственных средств, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, дексаметазона, рифампицина, противоэпилептических лекарственных средств: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона, или препаратов зверобоя продырявленного), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, уменьшению его концентрации в плазме крови и неэффективности терапии. Следует избегать одновременного применения иматиниба и сильных индукторов изофермента CYP3A4.

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 препарата **Филахромин**<sup>®</sup> и лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин). Иматиниб может увеличивать концентрации в плазме крови других лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазоло-бензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб *in vitro* также ингибирует 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 о применении низкомолекулярных гепаринов.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его концентрации в плазме крови при одновременном применении с иматинибом.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и лекарственных средств для химиотерапии у пациентов с Rh<sup>+</sup> ОЛЛ. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и химиотерапевтических лекарственных средств в связи с возможным увеличением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др.

Имеются сообщения о случаях развития поражения печени при одновременном применении иматиниба и аспарагиназы.

При комбинации иматиниба с химиотерапевтическими лекарственными средствами 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 вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

*In vitro* иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении иматиниба в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное замедление метаболизма метопролола, сопровождающееся увеличением  $C_{max}$  и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2D6 (например, метопролола), при их одновременном применении с иматинибом, коррекции режима дозирования не требуется.

*In vitro* иматиниб ингибирует O-глюкуронидацию ацетаминофена/парацетамола (константа ингибирования- $K_i$  58,5 мкМ). Однако применение иматиниба (в дозе 400 мг в сутки в течение 8 суток) с ацетаминофеном/парацетамолом (однократный прием 1000 мг на 8-е сутки) у пациентов с ХМЛ не приводит к изменению фармакокинетики ацетаминофена/парацетамола. Фармакокинетика иматиниба не изменяется при однократном приеме ацетаминофена/парацетамола. Сведения о фармакокинетике или безопасности одновременного применения иматиниба в дозах > 400 мг/сутки с ацетаминофеном/парацетамолом или длительного одновременного применения ацетаминофена/парацетамола и иматиниба отсутствуют.

### **Особые указания**

Лечение препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми лекарственными средствами.

При обращении с препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка иматиниба. После растворения содержимого капсулы следует немедленно вымыть руки.

### *Дети и подростки*

Опыт лечения иматинибом детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения иматиниба у детей с ОЛЛ младше одного года ограничен, опыт применения иматиниба по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет. Долгосрочные эффекты длительного воздействия иматиниба на рост у детей неизвестны, но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, получающих препарат **Филахромин**<sup>®</sup>.



### *Задержка жидкости*

В связи с тем, что при применении иматиниба в 1-2 % случаев отмечается выраженная задержка жидкости, рекомендуется регулярно контролировать массу тела пациентов. В случае неожиданного быстрого увеличения массы тела следует провести обследование пациента и при необходимости временно прекратить терапию препаратом **Филахромин<sup>®</sup>** и/или начать применение диуретиков. Наибольшая частота развития задержки жидкости отмечается у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. В отдельных случаях выраженная задержка жидкости может иметь тяжелое течение с летальным исходом. Имеется сообщение о смерти пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, застойной сердечной и почечной недостаточностью, при применении иматиниба.

### *Контроль лабораторных показателей*

При применении иматиниба отмечается развитие нейтропении или тромбоцитопении, однако эти явления имеют четкую связь со стадией заболевания, частота их возникновения у пациентов с ХМЛ в фазе бластного криза или фазе акселерации выше, чем у пациентов с ХМЛ в хронической фазе. Возможно возникновение необходимости во временном приостановлении терапии или уменьшении дозы препарата **Филахромин<sup>®</sup>**.

### *Функция печени*

При применении препарата **Филахромин<sup>®</sup>** рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

### *Нарушения функции почек*

Иматиниб и его метаболиты выводятся почками в незначительной степени. Клиренс креатинина снижается с возрастом, при этом возраст не имеет значимого влияния на фармакокинетические показатели иматиниба. У пациентов с нарушениями функции почек экспозиция иматиниба в плазме крови выше по сравнению с пациентами без таковых нарушений, что возможно связано с увеличением концентрации кислых альф-гликопротеинов (основных белков плазмы крови, связывающихся с иматинибом). Не отмечено корреляции экспозиции иматиниба и степени нарушений функции почек у пациентов с нарушениями функции почек от легкой (клиренс креатинина 40-59 мл/мин) до тяжелой (клиренс креатинина < 20 мл/мин) степени тяжести. Тем не менее, при непереносимости у пациентов данной категории начальную дозу иматиниба следует снизить.

## *Гипотиреоз*

Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения иматиниба у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

## *Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточностью*

Следует обеспечить тщательное наблюдение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, факторами риска развития сердечной недостаточности, а также пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. При выявлении признаков или симптомов, указывающих на данные состояния, следует провести оценку состояния пациента и начать соответствующее лечение. У пациентов с синдромом гиперэозинофилии и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом могут отмечаться развитие кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов), которые купируются после добавления к терапии системных глюкокортикостероидов, а также мероприятиями, направленными на поддержание кровообращения, и временной отменой препарата **Филахромин®**.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким количеством эозинофилов следует проводить электрокардиографическое исследование и определять концентрацию кардиоспецифичного тропонина в плазме крови. 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.

## *Кровотечения из органов ЖКТ*

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными ГИСО могут отмечаться кровотечения различной локализации, желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из опухолевых очагов. Могут наблюдаться кровотечения как из органов брюшной полости, так и печени в зависимости от локализации опухолевых очагов. Кроме того, имеются отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром), редкой причине желудочно-кишечного кровотечения, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями.

Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными ГИСО (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и



др.) в начале и на всем протяжении терапии иматинибом. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии иматинибом.

#### *Синдром лизиса опухоли*

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед применением препарата **Филахромин**<sup>®</sup> следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышение концентрации мочевой кислоты.

#### *Реактивация вируса гепатита В*

У пациентов, являющихся носителями вируса гепатита В, возможна реактивация данного вируса после терапии препаратами ингибиторами BCR-ABL тирозинкиназы, такими как иматиниб. В некоторых случаях при применении лекарственных средств данного класса отмечено развитие острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, приводящих к трансплантации печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом **Филахромин**<sup>®</sup> всех пациентов следует обследовать на наличие вируса гепатита В. Следует также провести обследование пациентов, получающих терапию иматинибом в настоящее время, на наличие инфицирования вирусом гепатита В с целью выявления носителей данного возбудителя. При получении положительного результата серологического тестирования (в т.ч. при активном инфекционном процессе) следует провести консультацию пациента у гепатолога и специалиста по лечению вирусного гепатита В, как и в случае перед началом терапии иматинибом, так и пациентов, получающих терапию иматинибом в настоящее время. Состояние пациента, являющегося носителем вируса гепатита В, при необходимости лечения иматинибом следует тщательно контролировать на предмет развития признаков и симптомов активного инфекционного процесса как во время терапии иматинибом, так и в течение нескольких месяцев после ее окончания.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Некоторые нежелательные реакции иматиниба, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим пациентам, получающим препарат **Филахромин**<sup>®</sup>, следует проявлять повышенное внимание и осторожность при управлении транспортными средствами и выполнении потенциально опасных видов деятельности. При появлении описанных нежелательных явлений следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **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.

### **Условия хранения**

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

Хранить в местах недоступных для детей.

### **Срок годности**

2 года.



Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения**

**ООО «Натива», Россия**

Юридический адрес: 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

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

**Производитель/организация, принимающая претензии потребителей**

**ООО «Натива», Россия**

Юридический адрес: 143402, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

e-mail: info@nativa.pro

www.nativa.pro

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее.

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

**Производитель/организация, принимающая претензии потребителей**

**ОАО «Фармстандарт-УфаВИТА», Россия**

450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Худайбердина, д. 28.

Тел./факс: (347) 272-92-85.

www.pharmstd.ru

Заместитель генерального директора

ООО «Натива»



В.Ю. Зубарев