Филахромин Фс



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы твердые желатиновые, № 1, корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета; содержимое капсул - порошок или порошок с гранулами от белого до желтого с коричневатым оттенком цвета.

	1 капс.
иматиниб (в форме мезилата)	100 мг
что соответствует иматиниба мезилату	119.5 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 92 мг, кросповидон 15 мг, кремния диоксид коллоидный 1.5 мг, магния стеарат 2 мг.

Состав капсулы: корпус: титана диоксид 2 %, желатин до 100 %; крышечка: краситель индигокармин 0.3 %, титана диоксид 1 %, краситель железа оксид желтый 1.7143 %, желатин до 100 %.

6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (4) - пачки картонные.
6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (6) - пачки картонные.
6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (8) - пачки картонные.
6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (16) - пачки картонные.
6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (20) - пачки картонные.
6 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (30) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (2) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (3) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (4) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (8) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (10) - пачки картонные.
12 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (15) - пачки картонные.
24 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
36 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
48 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
96 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
120 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.
180 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Капсулы твердые желатиновые, № 3, корпус белого цвета, крышечка темно-зеленого цвета; содержимое капсул - порошок или порошок с гранулами от белого до желтого с коричневатым оттенком цвета.

	1 капс.
иматиниб (в форме мезилата)	50 мг
что соответствует иматиниба мезилату	59.75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 46 мг, кросповидон 7.5 мг, кремния диоксид коллоидный 0.75 мг, магния стеарат 1 мг.

Состав капсулы: корпус: титана диоксид 2 %, желатин до 100 %; крышечка: краситель индигокармин 0.3 %, титана диоксид 1 %, краситель железа оксид желтый 1.7143 %, желатин до 100 %.

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (алюминий/ПВХ) (3) - пачки картонные.
30 шт. - флаконы полимерные (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Иматиниб избирательно ингибирует фермент Ber-Abl-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена Ber (breakpoint cluster region) и протоонкогена Abl (Abelson) на клеточном уровне. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Ber-Abl-тирозинкиназу, а также незрелых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой и при остром лимфобластном лейкозе. У больных хроническим миелолейкозом иматиниб селективно ингибирует Ber-Abl-позитивные колонии, обладает противоопухолевой активностью при монотерапии.

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

Активация рецепторов к факторам роста тромбоцитов или Abl-фрагмента тирозинкиназы может быть причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза и выбухающей 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 стромапьных опухолей, экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией c-Kit-рецептора.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь биодоступность иматиниба составляет в среднем 98%. При приеме препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания и замедление скорости всасывания. Коэффицент вариации для показателя 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, циркулирующим в кровеносном русле, является N-деметилированное пиперазиновое производное, которое in vitro обладает фармакологической активностью, сходной с таковой исходного препарата.

Выведение

Иматиниб выводится преимущественно в виде метаболитов в течение 7 дней после приема одной дозы (кишечником - 68%, почками - 13%). В неизмененном виде выводится около 25% дозы (20% - кишечником и 5% - почками). $T_{1/2}$ иматиниба составляет около 18 ч. При применении повторных доз, назначаемых 1 раз/сут, фармакокинетика иматиниба не изменяется. Значение равновесной концентрации превышает значение исходной в 1.5-2.5 раза.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

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

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

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

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 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Корреляция между экспозицией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлена.

Показания к применению:

— впервые, выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+), хронический миелоидный лейкоз у детей и взрослых;

— положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) хронический миелоидный лейкоз в хронической фазе при неудаче предшествующей терапии интерфероном альфа или в фазе акселерации, или бластного криза у детей и взрослых;

— впервые диагностированный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+);

— острый лимфобластный лейкоз у.взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;

— рецидивирующий или рефрактерный острый лимфобластный лейкоз положительный по филадельфийской хромосоме (Ph+) у взрослых пациентов в качестве монотерапии;

— миелодиспластические/мнелопролиферативные 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;

— адъювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей) (ГИСО) позитивных по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;

— неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО) позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;

— неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома у взрослых пациентов.

Относится к болезням:

- Гастрит
- Дерматит
- Кома
- Лейкоз
- Лимфома
- Мастит
- Миелома
- Опухоли
- Тромбоз

Противопоказания:

— детский возраст до 2 лет (эффективность и безопасность не установлены);

— беременность;

— период кормления грудью;

— повышенная чувствительность к активному веществу или любому другому компоненту препарата.

Следует с *осторожностью* назначать пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью, тяжелыми нарушениями функции почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии факторов риска развития сердечной недостаточности, а также при проведении регулярной процедуры гемодиализа.

Способ применения и дозы:

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

Дозы 400 и 600 мг в сутки следует принимать в 1 прием, суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема - по 400 мг утром и вечером. Для пациентов (включая детей), которые не могут проглотить капсулу целиком, содержимое капсулы разводят водой или яблочным соком. Получившуюся "суспензию" следует принимать внутрь сразу после приготовления.

При *хроническом миелолейкозе (ХМП)* рекомендуемая доза ФилахроминаФС зависит от фазы заболевания. В *хроническую фазу ХМЛ* доза для **взрослых** составляет 400 мг/сут; в *фазу акселерации и при бластном кризе* - 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз/сут. Лечение препаратом проводят до тех пор, пока сохраняется клинический эффект.

При отсутствии выраженных побочных эффектов и нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкозом, возможно повышение дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг у пациентов в хронической фазе заболевания и с 600 мг до 800 мг в сутки у пациентов в фазе акселерации и при бластном кризе. Такое повышение дозы может быть необходимо при прогрессировании ХМЛ (на любой стадии), при отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения, цитогенетического ответа через 12 месяцев терапии или при утрате ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа.

Расчет режима дозирования у **детей старше 2-х лет** основывается на площади поверхности тела (мг/м^2).

Детям с *хронической фазой и фазой акселерации ХМЛ* рекомендуется доза 340 мг/м^2/сут. Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата можно принимать одномоментно или разделить на 2 равных приема - утром и вечером.

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

При *остром лимфобластном лейкозе с (Ph+)* рекомендуемая доза Филахромина ФС составляет 600 мг/сут.

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

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

Лечение Филахромином ФС проводят до первых признаков прогрессирования заболевания.

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

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

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

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

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У **пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек** лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз/сут. Хотя опыт применения иматиниба у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа** ограничен, у данной категории пациентов терапию препаратом также можно начинать с дозы 400 мг 1 раз/сут. При плохой переносимости терапии иматинибом начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности увеличена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Коррекция режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

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

При увеличении концентрации билирубина и активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1.5 х ВГН и активности трансаминаз печени до значения менее 2.5 х ВГН. Терапию Филахромином ФС следует возобновить с уменьшенной суточной дозы: у взрослых дозу уменьшают с 400 мг до 300 мг в сутки или с 600 мг до 400 мг в сутки, или с 800 мг до 600 мг в сутки; у детей - с 340 до 260 мг/м^2 в сутки.

Коррекция режима дозирования при развитии серьезных побочных эффектов со стороны системы кроветворения (тяжелые тромбоцитопения, нейтропения)

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

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

Показания для применения	**Динамика числа нейтрофилов и тромбоцитов в крови**	**Коррекция режима дозирования**
Системный мастоцитоз (СМ) и гаперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз (ГЭС/ХЭЛ), обусловленные аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой (начальная доза Филахромина ФС 100 мг)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл	1.Отменить Филахромин ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75 000/мкл. 2.Возобновить лечение Филахромином ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии.
Хроническая фаза ХМЛ у детей и взрослых, злокачественные ГИСО, миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза Филахромина ФС для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м^2)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл	1.Отменить Филахромин ФС, до восстановления абсолютного числа нейтрофилов ≥1500/мкл ,и тромбоцитов ≥75 000/мкл. 2.Возобновить лечение Филахромином ФС в дозе, применяемой до прерывания терапии.
	В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл	Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение Филахромином ФС в уменьшенной дозе 300 мг (у детей - 260 мг/м^2).
Фаза акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ остром лимфобластном лейкозе у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых - 400 мг, для детей - 340 мг/м^2)	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <500/мкл и/или числа тромбоцитов <10 000/мкл после одного и более месяцев лечения	1. Проверить, является ли цитоопения следствием лейкоза (исследование костного мозга). 2.Если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу Филахромина ФС до 400 мг (у детей - 260 мг/м^2). 3.Если цитопения сохраняется в течение 2-х недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей - 200 мг/м^2). 4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, необходимо отменить Филахромин ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1000/мкл и тромбоцитов ≥20 000/мкл; затем возобновить лечение Филахромином ФС в дозе 300 мг(у детей - 260 мг/м^2).
Неоперабельная, рецидивирующая и/или метастатическая выбухающая дерматофибросаркома (начальная доза Филахромина ФС 800 мг).	Снижение абсолютного числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов <50 000/мкл	1.Отменить Филахромин ФС до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1500/мкл и тромбоцитов ≥75000/мкл.

		2.Возобновить лечение Филахромином ФС в дозе 600 мг.
	В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50 000/мкл	Следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение Филахромином ФС в уменьшенной дозе 400 мг.

Побочное действие:

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

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

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

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

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

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

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

Побочные действия, зарегистрированные чаще, чем единичные наблюдения, перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения. Определение частоты: очень часто (> 10%), часто (от > 1% и < 10%), нечасто (>0.1% и < 1%), редко (>0.01% и < 0.1%), очень редко (< 0.01%), включая отдельные сообщения.

Инфекционные заболевания: нечасто - простой герпес, опоясывающий герпес, пневмония[1], инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, синусит, воспаление подкожной клетчатки, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис; редко - микозы.

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

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

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

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто - головная боль[2]; часто - головокружение, нарушение вкуса, парестезии, гипестезия; нечасто - мигрень, сонливость, обморок, периферическая невропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром "беспокойных" ног (синдром Виттмаака-Экбома), тремор, геморрагический инсульт, отек мозга; редко - повышение внутричерепного давления,'судороги, неврит зрительного нерва.

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

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто - сердцебиение, застойная сердечная недостаточность[3], отек легких, тахикардия, нарушение проницаемости капилляров; повышение АД, понижение АД, приливы к лицу[4], тромбозы/эмболии; редко - аритмии, мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот, перикардит, тампонада сердца.

Нарушения со стороны сосудов: нечасто - кровоизлияния[4]; редко - гематомы, похолодание конечностей, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения: часто - носовое кровотечение, одышка, кашель; нечасто - плевральный выпот[5], боли в глотке, или, гортани, фарингит, острая дыхательная недостаточность, интерстициальная пневмония; редко - плевральная боль, легочный фиброз, плеврит, легочная гипертензия, легочное кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы: очень часто - тошнота, рвота, диарея, диспепсия, рефлюкс-эзофагит, боли в животе[6]; часто - вздутие живота, метеоризм, запор, изъязвление слизистой оболочки полости рта, стоматит, сухость во рту, гастрит, панкреатит; нечасто - отрыжка, желудочно-кишечные кровотечения[7], некроз опухоли, хейлит, асцит, язва желудка, дисфагия, мелена, панкреатит, дивертикулит; редко - колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника, дивертикулит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - повышение активности печеночных ферментов; нечасто - желтуха, гепатит, гипербилирубинемия; редко - печеночная недостаточность[9], некроз печени[9].

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

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях[8]; часто - отечность в области суставов; нечасто - ишиалгия, скованность мышц и суставов; редко - мышечная слабость, артрит, острый некроз скелетных мышц (рабдомиолиз), миопатия, аваскулярный некроз головки бедренной кости.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Передозировка:

В клинической практике отмечались случаи передозировки иматиниба. В целом исход передозировки был благоприятным (отмечалось улучшение состояния пациентов). Антидот к иматинибу не известен. При передозировке рекомендуется медицинское наблюдение и симптоматическая терапия.

Передозировка у взрослых

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

При приеме иматиниба в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг/сут 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.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

При одновременном применении иматиниба и симвастатина отмечается увеличение концентрации симвастатина в крови, что является следствием ингибирования CYP3A4 иматинибом.

Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин и пимозид).

Иматиниб может увеличивать сывороточные концентрации других лекарственных средств, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (триазолобензодиазепины, дигидропиридины, блокаторы медленных кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб in vitro ингибирует также CYP2C9 и CYP2C19.

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

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

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут оказывать гепатотоксическое действие, следует предусмотреть контроль функции печени. In vitro иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует CYP3A4. В связи с этим надо учитывать возможность усиления эффектов лекарственных средств, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом.

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

In vitro иматиниб ингибирует О-глюкуронирование парацетамола. Описан случай развития у пациента острой печеночной недостаточности с летальным исходом при одновременном применении иматиниба и парацетамола. Следует соблюдать осторожность при применении иматиниба совместно с парацетамолом.

Особые указания и меры предосторожности:

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

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

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

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

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца.

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

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

У пациентов с злокачественными ГИСО возможны желудочно-кишечные кровотечения и кровотечения из опухоли. Отмечаются как внутрибрюшные, так и внутрипеченочные 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 ГКС (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

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

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

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

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

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

Почки не играют существенной роли в выведении иматиниба и его метаболитов. У **пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек** лечение следует начинать с минимальной эффективной дозы - 400 мг 1 раз/сут. Хотя опыт применения иматиниба у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек или при проведении регулярной процедуры гемодиализа** ограничен, у данной категории пациентов терапию препаратом также можно начинать с дозы 400 мг 1 раз/сут. При плохой переносимости терапии иматинибом начальная доза препарата может быть снижена, при недостаточной эффективности увеличена.

При нарушениях функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

У пациентов пожилого возраста не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 2 лет.

Условия хранения:

В сухом, защищенном от света месте при температуре от 15° до 25 °С. Хранить в местах недоступных для детей. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Filahromin_Fs