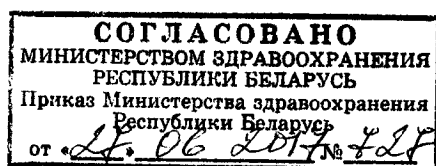


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства ИМАТИНИБ

Торговое название: Иматиниб

Международное непатентованное название: иматиниб (imatinib)

Описание: капсулы твердые желатиновые, номер 0, белого цвета.

Состав: активное вещество: иматиниб – 100 мг (в виде иматиниба мезилата),

вспомогательные вещества: кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат,

состав оболочки капсулы: титана диоксид (E 171), желатин.

Форма выпуска: капсулы 100 мг.

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противоопухолевые препараты, ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01XE01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб эффективно ингибирует фермент Vcr-Abl-тирозинкиназу на клеточном уровне. Иматиниб селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, позитивных по Vcr-Abl, а также незрелых лейкозных клеток при хроническом миелолейкозе с положительной филадельфийской хромосомой (Ph⁺) и при остром лимфобластном лейкозе. Иматиниб селективно ингибирует Vcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови у больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ).

Препарат обладает противоопухолевой активностью при монотерапии.

Кроме того, иматиниб является сильнодействующим ингибитором рецепторов тирозинкиназы для фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора стволовых клеток (SCF), c-Kit, а также подавляет клеточные реакции, опосредуемые вышеназванными факторами. In vitro иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, экспрессирующих Kit-мутации.

Значительная активация PDGF или Vcr-Abl-тирозинкиназы является следствием интеграции с различными белками, или стимуляции синтеза PDGF, которые задействованы в патогенезе MDS/MPD (миелодиспластических/миелопролиферативных) заболеваний, HES/CEL (гиперэозинофильного синдрома/хронической эозинофильной лейкемии) и неоперабельных рекуррентных и/или метастазирующих дерматофибросарком бугорковых (DFSP). Иматиниб ингибирует сигнал к пролиферации клеток, который сопровождает инактивированный PDGF и деятельность Vcr-Abl-тирозинкиназы.

Эффективность препарата обусловлена общей скоростью гематологического и цитогенетического ответа у больных с ХМЛ, острым лимфобластным лейкозом (Ph⁺ОЛЛ),

MDS/MPD, DFSP и объективной скоростью ответа у пациентов со злокачественными опухолями стромы органов пищеварительного тракта.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь капсул препарата биодоступность составляет в среднем 98%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2-4 ч. Коэффициент вариации для показателя площадь под кривой «концентрация-время» составляет 40–60%. При назначении препарата с пищей с высоким содержанием жиров, в сравнении с приемом натощак, отмечается незначительное снижение степени всасывания (уменьшение C_{max} на 11%, AUC – на 7,4%) и замедление скорости всасывания (удлинение t_{max} на 1,5 ч).

Распределение

При клинически значимых концентрациях иматиниба его связывание с белками плазмы крови составляет около 95% (главным образом с альбумином и кислыми альфа-гликопротеинами, в незначительной степени - с липопротеинами).

Метаболизм

Метаболизируется в печени при участии фермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Основной циркулирующий метаболит у человека – N-деметилированное производное пиперазина, которое проявляет такую же активность, как и его предшественник. Значение AUC в плазме для этого метаболита составляет только 16% от AUC для иматиниба.

Выведение

Приблизительно 81% дозы элиминируется за 7 дней с фекалиями (68% дозы) и мочой (13% дозы). В неизменном виде выводится около 25% дозы (20% — с калом и 5% — с мочой). Остальное количество препарата выводится в виде метаболитов.

Период полувыведения иматиниба составляет около 18 ч. В диапазоне доз от 25 до 1000 мг отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы.

Фармакокинетика в особых группах

Больные старческого возраста

У пациентов старше 65 лет объем распределения увеличивается на 12%, что клинически незначимо.

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 настолько существенными, чтобы требовалось изменение дозы препарата в зависимости от массы тела пациента.

Больные с поражением печени

У пациентов с различной степенью нарушения функции печени средние значения AUC не увеличивались по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени.

Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола.

Показания к применению

- лечение взрослых и детей с впервые диагностированным хроническим миелоидным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph^+ ХМЛ) для тех, у кого трансплантация костного мозга не рассматривается как терапия первой линии;
- лечение взрослых и детей, страдающих Ph^+ ХМЛ в фазе бластного криза или фазе активации, а также для лечения хронической фазы после неуспешной терапии интерфероном альфа;
- лечение взрослых и детей, страдающих впервые диагностированным острым лимфобластным лейкозом с филадельфийской хромосомой (Ph^+ ОЛЛ) в составе химиотерапии;
- лечение взрослых с рецидивирующим или рефрактерным Ph^+ ОЛЛ (как монотерапия);
- лечение взрослых с миелодиспластическими/миелопролиферативными заболеваниями (MDS/MPD), связанными с генетической перестройкой рецептора тромбоцитного фактора роста (PDGFR);
- лечение взрослых с поздними стадиями гиперэозинофильного синдрома и/или хронической эозинофильной лейкемией (HES/CEL) с перестройкой генов FIP^+11L -PDGFR α .

СОГЛАСОВАНО
Министерством здравоохранения
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Эффект от применения Иматиниба при трансплантации костного мозга изучен недостаточно.

Лекарственное средство также показано для:

- лечения взрослых с Kit (CD117) положительными неоперабельными и/или метастазирующими злокачественными желудочно-кишечными опухолями (GIST);
- вспомогательной терапии взрослых пациентов с высоким риском рецидива после удаления Kit (CD117)-положительной (GIST). Пациентам с низким или очень низким риском рецидива применение вспомогательной терапии не показано;
- лечение взрослых с неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркомой (DFSP) и рецидивирующей или метастазирующей DFSP у взрослых пациентов, которым не показано хирургическое вмешательство;

Способ применения и дозы

Рекомендуется принимать перорально во время еды, запивая полным стаканом воды. Доза препарата 400 или 600 мг принимается один раз в сутки, тогда как препарат в суточной дозе 800 мг следует применять по 400 мг 2 раза в сутки, утром и вечером. Для пациентов (детей) неспособных проглотить капсулы, их содержимое может быть разведено в стакане воды или яблочного сока. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность, потенциальный риск для плода человека неизвестен, женщинам репродуктивного возраста при открывании капсулы следует переносить содержимое с осторожностью и избегать соприкосновения с кожными покровами и глазами и вдыхания. Руки следует вымыть непосредственно после соприкосновения с открытыми капсулами.

Лечение можно продолжать, если не проявятся признаки обострения заболевания или нежелательной токсичности.

Рекомендуемая дозировка иматиниба:

При хроническом миелолейкозе: рекомендуемая доза для лечения пациентов с ХМЛ в хроническую фазу составляет 400 мг в сутки. Хроническая фаза ХМЛ определяется по следующему критерию: бласты <15% в крови и костном мозге, базофилы периферической крови <20%, тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$.

Рекомендуемая дозировка Иматиниба 600 мг/день для взрослых пациентов в фазе активации. Фаза активации определяется по следующими параметрам: $15\% \leq$ бластов <30% в крови или костном мозге, бластов с промиелоцитами $\geq 30\%$ в крови или костном мозге (при условии, что бластов <30%), базофилов периферической крови $\geq 20\%$, тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$ независимо от терапии.

Рекомендуемая дозировка Иматиниба 600 мг/день для взрослых пациентов при бластном кризе. Бластный криз определяется по следующими параметрам: уровень бластов $\geq 30\%$ в крови или костном мозге или наличие экстрамедуллярной болезни отличной от гепатоспленомегалии.

Длительность лечения: в клинических исследованиях лечение иматинибом продолжалось на протяжении всей болезни. Эффект прекращения лечения после достижения полного цитогенетического ответа не исследовался.

Доза увеличивается с 400 мг до 600 мг или 800 мг у пациентов с хронической фазой заболевания, или от 600 мг до максимальной 800 мг (назначается по 400 мг дважды в день) у пациентов в фазе активации или при бластном кризе только при отсутствии тяжелых неблагоприятных реакций и при отсутствии не связанной с лейкемией тяжелой нейтропении или тромбоцитопении. Такое повышение дозы может быть необходимо в следующих случаях: прогрессирование заболевания (на любой стадии), отсутствие удовлетворительного гематологического ответа через 3 месяца после начала лечения, отсутствие цитогенетического ответа после 12 месяцев терапии, утрата ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. При дальнейшем увеличении дозы необходим тщательный мониторинг за состоянием пациентов, учитывая повышение частоты нежелательных реакций при применении иматиниба в высокой дозе.

При хроническом миелолейкозе у детей. Дозировка для детей рассчитывается с учетом площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Для детей с ХМЛ в хронической фазе и в фазе активации

рекомендуемая доза составляет 340 мг/м² (не превышая общую дозу 800 мг). Терапия назначается в виде однократного приема иматиниба или дозу можно разбить на два приема – один утром, один вечером. Рекомендуемая доза основывается на малом числе пациентов-детей. Отсутствует опыт применения у детей в возрасте до 2 лет.

Дозу увеличивают от 340 мг/м² до 570 мг/м² (не превышая общую дозу 800 мг) при отсутствии у детей тяжелых неблагоприятных реакций и тяжелой нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с лейкоемией при следующих условиях: прогрессирование заболевания (в любое время); невозможность достижения удовлетворительного гематологического ответа после лечения; невозможность достижения цитогенетического ответа через 12 месяцев лечения; или утрата ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Пациенты должны тщательно наблюдаться при дальнейшем увеличении дозы с целью мониторинга неблагоприятных побочных реакций, связанных с применением иматиниба в высокой дозе.

При остром лимфобластном лейкозе у взрослых рекомендуемая доза для лечения пациентов с Ph⁺ ОЛЛ составляет 600 мг в сутки.

Схема лечения: В соответствии с имеющимися данными показано, что Иматиниб эффективен и безопасен при приеме 600 мг/день в сочетании с химиотерапией в фазе индукции, консолидации и фазе поддерживающей химиотерапии для взрослых пациентов с диагностированным Ph⁺ ОЛЛ. Длительность терапии иматинибом может варьировать в соответствии с выбранной программой лечения, но более длительный прием иматиниба показывает наилучшие результаты.

Для взрослых пациентов в случае возобновления или не поддающейся лечению Ph⁺ ОЛЛ монотерапия иматинибом в дозе 600 мг/день безопасна, эффективна и может применяться на протяжении всего заболевания.

При остром лимфобластном лейкозе у детей рекомендуемая доза рассчитывается с учетом площади поверхности тела (мг/м²). Иматиниб в дозе 340 мг/м² рекомендуется для ежедневного приема для лечения детей с Ph⁺ ОЛЛ.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза для лечения взрослых пациентов с MDS/MPD составляет 400 мг в сутки.

Схема лечения: До настоящего момента было выполнено только одно клиническое исследование, в котором иматиниб применялся на протяжении всего заболевания. В момент анализа медиана длительности лечения составляла 47 месяцев (24 дня – 60 месяцев).

При гиперэозинофильном синдроме и/или хронической эозинофильной лейкемии (HES/CEL) рекомендуемая доза для лечения пациентов с HES/CEL составляет 100 мг в сутки. Увеличение дозы от 100 мг до 400 мг может быть выполнено при отсутствии нежелательных реакций и в случае недостаточного ответа на терапию.

Терапию следует продолжать, пока у пациента наблюдается положительный клинический ответ на проводимое лечение.

При взбухающей дерматофибросаркоме (DFSP) рекомендуемая доза иматиниба у взрослых пациентов с DFSP составляет 800 мг/сутки.

При стромальных опухолях желудочно-кишечного тракта (GIST): рекомендуемая доза для лечения пациентов с неоперабельными и/или метастатическими GIST составляет 400 мг в сутки. Данные о влиянии увеличения дозы с 400 мг до 600 мг или 800 мг для пациентов, у которых болезнь прогрессирует на фоне низких доз, ограничены.

Длительность лечения: В клинических исследованиях при лечении GIST прием иматиниба продолжался на протяжении всей болезни. На момент анализа данных медиана времени приема составила 7 месяцев (от 7 дней до 13 месяцев). Эффект прекращения лечения после достижения ответа не исследовался.

Рекомендуемая доза иматиниба для адьювантного лечения взрослых пациентов после резекции GIST составляет 400 мг в сутки. Оптимальная длительность адьювантной терапии не установлена. Длительность лечения в клиническом исследовании составила 36 месяцев.

Дозирование в особых случаях

Негематологические неблагоприятные реакции

В случае развития тяжёлых негематологических побочных реакций необходимо приостановить применение Иматиниба до исчезновения этих явлений, после чего лечение препаратом можно возобновить с учетом тяжести проявленной реакции.

При повышении уровня билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы или повышении уровня печеночных трансаминаз более чем в 5 раз выше верхней границы нормы, прием иматиниба необходимо приостановить до тех пор, пока концентрация билирубина не снизится до уровня 1,5 раза от верхней границы нормы, а уровень печеночных трансаминаз не снизится до уровня не более чем в 2,5 раза верхней границы нормы. После этого лечение иматинибом может быть продолжено в уменьшенной суточной дозе. Для взрослых доза уменьшается с 400 до 300 мг в сутки или с 600 до 400 мг в сутки, или с 800 до 600 мг в сутки. Для детей - с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Гематологические неблагоприятные реакции

При возникновении нейтропении и тромбоцитопении требуется временная отмена препарата или уменьшение его дозы, как указано в таблице.

НЕС/СЕЛ (начальная доза 100 мг)	Абсолютное количество нейтрофилов (АКН) <1,0 x 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <50 x 10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1,5 x 10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥75 x 10 ⁹ /л. 2. Возобновить лечение в начальной дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции).
Хроническая фаза ХМЛ, MDS/MPD и GIST (начальная доза 400 мг) НЕС/СЕЛ (доза 400 мг)	АКН <1,0x10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <50x10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1,5x10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥75x10 ⁹ /л. 2. Возобновить лечение иматинибом в начальной дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой нежелательной реакции). 3. В случае повторного снижения числа нейтрофилов < 1,0 x 10 ⁹ /л и/или тромбоцитов < 50 x 10 ⁹ /л, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 300 мг.
Хроническая фаза ХМЛ у детей (доза 340 мг/м ²)	АКН <1,0x10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <50x10 ⁹ /л	1. Приостановить лечение иматинибом до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥1,5x10 ⁹ /л и тромбоцитов ≥75x10 ⁹ /л. 2. Возобновить лечение иматинибом в начальной дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой побочной реакции). 3. В случае повторного снижения числа нейтрофилов <1,0x10 ⁹ /л и/или тромбоцитов <50x10 ⁹ /л, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 260 мг/м ² .
Фаза активации ХМЛ и бластный криз, (Ph+ - ОЛЛ) (начальная доза 600 мг ^б)	^а АКН <0,5x10 ⁹ /л и/или тромбоциты <10x10 ⁹ /л	1. Проверить связана ли цитопения с лейкемией (исследование костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкемией, уменьшить дозу иматиниба до 400 мг ^в .

		<p>3. Если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг^Г.</p> <p>4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкемией не подтверждена, приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение в дозе 300 мг^Г.</p>
Фаза активации ХМЛ и бластный криз у детей (начальная доза 340 мг/м ²)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<p>1. Проверить связь цитопении с лейкемией (исследование костного мозга).</p> <p>2. Если цитопения не связана с лейкемией, уменьшить дозу иматиниба до 260 мг/м² ^В.</p> <p>3. Если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 200 мг.</p> <p>4. Если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкемией не подтверждена, приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, затем возобновить лечение в дозе 200 мг/м² ^Г.</p>
DFSP (начальная доза 800 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<p>1. Приостановить лечение до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$.</p> <p>2. Возобновить лечение иматинибом в дозе 600 мг.</p> <p>3. В случае повторного снижения числа нейтрофилов $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 400 мг.</p>
^а -появились через 1 месяц от начала лечения		

Дозирование в особых группах пациентов:

Дети

Клинический опыт по применению иматиниба для лечения детей в возрасте младше 2 лет, страдающих хроническим миелолейкозом, и детей младше 1 года с Ph+ОЛЛ отсутствует. Существует ограниченный опыт применения иматиниба у детей с MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL.

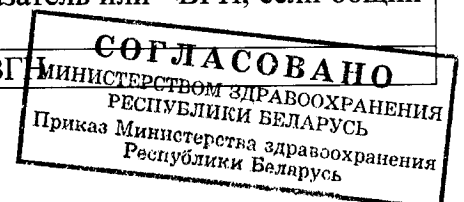
Безопасность и эффективность применения иматиниба у детей с MDS/MPD, DFSP, GIST и HES/CEL в возрасте менее 18 лет не подтверждено результатами клинических испытаний. В соответствии с доступными в настоящее время опубликованными данными невозможно дать рекомендаций по дозировке лекарственного средства.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется главным образом в печени, пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени следует назначать минимальную рекомендуемую дозу 400 мг/сутки или менее в случае плохой переносимости.

Классификация нарушений функции печени:

Нарушение функции печени	Функциональные тесты печени
Легкое	Общий билирубин: = 1,5 ВГН АСТ: >ВГН (нормальный показатель или <ВГН, если общий билирубин >ВГН)
Умеренное	Общий билирубин: >1,5 - 3,0 ВГН



	АСТ: любое значение
Тяжелое	Общий билирубин: >3 - 10 ВГН АСТ: любое значение

ВГН = верхняя граница нормы при назначенной терапии

АСТ = аспаргатаминотрансфераза

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с нарушением функции почек или пациентам, находящимся на диализе, препарат назначают в минимальной начальной дозе 400 мг. Тем не менее, при лечении этой категории пациентов следует соблюдать осторожность. При непереносимости дозу препарата можно снижать. При хорошей переносимости и недостаточной эффективности дозу можно увеличить.

Пожилые пациенты:

Фармакокинетика иматиниба специально не изучалась у пожилых людей. Не наблюдалось статистически значимых фармакокинетических различий, зависящих от возраста, у взрослых пациентов в клинических исследованиях, в которые было включено более 20% пациентов 65 лет и старше. Нет необходимости в специальных рекомендациях по подбору дозы для пожилых людей.

Побочное действие

На развернутой стадии хронического миелолейкоза или стромальных опухолей ЖКТ больные могут иметь множественные сопутствующие нарушения, затрудняющие оценку нежелательных реакций из-за целого ряда симптомов, связанных с сопутствующими заболеваниями, их прогрессированием и приемом различных лекарственных средств.

В клинических исследованиях ХМЛ отмена лекарственного средства при возникновении нежелательных реакций, связанных с приемом лекарственного средства, наблюдалась у 2,4% продиагностированных пациентов, 4% пациентов в поздней хронической фазе после неудачной терапии интерфероном, 4% пациентов в фазе активации после неудачи терапии интерфероном и 5% пациентов с бластным кризом после неудачной терапии интерфероном. В клиническом исследовании лечения иматинибом GIST лекарство было отменено у 4% пациентов по причине возникновения неблагоприятных реакций.

Нежелательные реакции были одинаковы при всех показаниях, исключая 2 вида. Миелосупрессия чаще наблюдалась у пациентов с ХМЛ, чем у пациентов с GIST, которая возможна связана с течением самой болезни. В клиническом исследовании у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим GIST 7 (5%) пациентов перенесли СТС 3/4 степени кровотечение в желудочно-кишечном тракте (3 пациента), внутриопухолевое кровотечение (3 пациента) или оба вида кровотечения (1 пациент). GI кровотечения могут быть в месте локализации GI опухоли. GI опухолевые кровотечения могут быть серьезными и иногда фатальными. Наиболее часто сообщалось ($\geq 10\%$) о нежелательных реакциях, связанных с приемом лекарственного средства, таких как слабая тошнота, рвота, диарея, боль в животе, утомляемость, миалгия, мышечные судороги и сыпь. Поверхностный отек был наиболее частым нежелательным явлением во всех исследованиях и описывался преимущественно как периорбитальный отек или отек нижних конечностей. Тем не менее, эти отеки в редких случаях были тяжелыми и лечились с помощью диуретиков, другими поддерживающими средствами или уменьшением дозы иматиниба.

Иматиниб в целом переносится хорошо при длительном ежедневном приеме внутрь у пациентов с ХМЛ, в том числе у детей. У большинства пациентов возникали побочные эффекты, чаще от легких до умеренно выраженных. Отмена приема препарата по причине развития побочных реакций наблюдалась у менее 5% пациентов.

При сочетании иматиниба с высокодозовой химиотерапией у пациентов с Ph+ ОЛЛ наблюдалась проходящая печеночная токсичность в виде повышения уровня трансаминаз и гипербилирунемии. При изучении ограниченной базы данных по безопасности нежелательные

реакции у детей соотносятся с известным профилем безопасности у взрослых пациентов с Rh+ ОЛЛ.

Различные нежелательные явления, такие как плевральный выпот, асцит, отек легких и быстрое увеличение массы тела с периферическими отеками или без них могут быть в целом квалифицированы как задержка жидкости. Для устранения вышеуказанных нежелательных явлений обычно временно прерывают терапию иматинибом и/или применяют диуретики или другие средства симптоматической терапии. Тем не менее, некоторые из этих реакций могут быть серьезными или жизнеугрожающими и несколько пациентов с бластным кризом умерли по причине плеврального выпота, застойной сердечной недостаточности и почечной недостаточности. Отсутствуют специальные данные по безопасности в клинических исследованиях педиатрических пациентов.

Нежелательные реакции

Нежелательные явления перечислены ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения.

Определение частоты: очень часто (от 1/10), *часто* (от 1/100 до 1/10), *нечасто* (от 1/1000 до 1/100), *редко* (от 1/10000 до 1/1000), *очень редко* (до 1/10000), частота неизвестна (невозможно определить частоту по имеющимся данным).

Инфекционные и паразитарные заболевания: нечасто – герпес простой, герпес опоясывающий, ринофарингит, пневмония¹, синусит, флегмона, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящего тракта, гастроэнтерит, сепсис; *редко* – микозы; *частота неизвестна* – реактивация вируса гепатита В.

Доброкачественные, злокачественные и неуточнённые новообразования, включая кисты и полипы: редко – синдром лизиса опухоли; *частота неизвестна* – кровотечение из опухоли/некроз опухоли*.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна - анафилактический шок*.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - нейтропения, тромбоцитопения, анемия; *часто* - панцитопения, фебрильная нейтропения; *нечасто* - тромбоцитемия, лимфопения, угнетение функции костного мозга, эозинофилия, лимфаденопатия; *редко* - гемолитическая анемия.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто - анорексия; *нечасто* - гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, обезвоживание, подагра, гиперурикемия, гипергликемия, гиперкальциемия, гипонатриемия; *редко* - гиперкалиемия, гипомагниемия.

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

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль², *часто* - головокружение, парестезия, нарушение вкусовых ощущений, гипестезия; *нечасто* - мигрень, сонливость, потеря сознания, периферическая нейропатия, ухудшение памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, кровоизлияние в мозг; *редко* – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва; *частота неизвестна* – отек головного мозга*.

Нарушения со стороны органов зрения: часто - отек век, усиление слезоотделения, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, сухость глаз, нечеткость зрения; *нечасто* - ощущение раздражения в глазах, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру, кровоизлияние в сетчатку, блефарит, макулярный отек; *редко* - катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва; *частота неизвестна* – кровоизлияние в стекловидное тело*.

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

Нарушения со стороны сердца: нечасто - palpitation, тахикардия, застойная сердечная недостаточность³, отек легких; *редко* - аритмия, фибрилляция предсердий, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардиальный выпот; *частота неизвестна* – перикардит*, тампонада сердца*.

Нарушения со стороны сосудов: часто - ощущение притока крови, геморрагии; *нечасто* - гипертензия, гематомы, ощущение холода в конечностях, артериальная гипотензия, феномен Рейно; *частота неизвестна* – тромбоз/эмболия*.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто - диспноэ, носовое кровотечение, кашель; *нечасто* - плевральный выпот⁵, фаринголарингеальная боль, фарингит; *редко* – боль в груди, фиброз легких, легочная гипертензия, легочное кровотечение; *частота неизвестна* – острая дыхательная недостаточность^{10*}, интерстициальная болезнь легких*.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто - тошнота, диарея, рвота, диспепсия, абдоминальная боль; *часто* - метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит; *нечасто* - стоматит, язвы ротовой полости, кровотечения из желудочно-кишечного тракта⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота с кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит; *редко* - колит, кишечная непроходимость, воспалительные процессы в кишечнике; *частота неизвестна* – непроходимость кишечника*, перфорация ЖКТ, дивертикулит*, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE)*.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящей системы: часто - повышение уровня печеночных ферментов; *нечасто* - гипербилирубинемия, гепатит, желтуха; *редко* - печеночная недостаточность, некроз печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - периорбитальный отек, дерматит/экзема/высыпание; *часто* - зуд, отек лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакция фоточувствительности; *нечасто* - пустулезная сыпь, повышенная потливость, уртикарии, экхимоз, повышенная склонность к кровоизлияниям, гипотрихоз, гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, ломкость ногтей, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, гиперпигментация кожи, буллезные высыпания; *редко* - острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острое генерализованное экзантематозное пустулезное высыпание; *редко* - ладонно-подошвенная эритродизестезия*, лихеноидный кератоз*, лишай Вильсона*, токсидермальный некролиз, лекарственная кожная реакция*, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS)*.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто - мышечный спазм и судороги, боль в мышцах и костях, в том числе миалгия, артралгия, боль в костях⁹; *часто* - отек суставов; *нечасто* - скованность в суставах и мышцах; *редко* - мышечная слабость, артрит, рабдомиолиз/миопатия; *частота неизвестна* – аваскулярный некроз/ некроз головки бедренной кости*, задержка роста у детей*.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - боль в области почек, гематурия, острая почечная недостаточность, повышенная частота мочеиспусканий; *частота неизвестна* – хроническая почечная недостаточность.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, нарушение половой функции, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки; *редко* – геморрагическое желтое тело/геморрагическая киста яичника.

Прочие: очень часто - задержка жидкости и отек, утомляемость, увеличение массы тела; *часто* - слабость, повышение температуры тела, анасарка, озноб, дрожь, снижение массы тела, *нечасто* - боль в груди, недомогание, повышение креатинина в крови, повышение креатинфосфокиназы в крови, повышение лактатдегидрогеназы в крови, повышение щелочной фосфатазы в крови; *редко* - повышение амилазы в крови.

* Об этих реакциях сообщалось главным образом в период постмаркетингового исследования. Они включают в себя отчеты о спонтанных сообщениях, а также о серьезных неблагоприятных реакциях, зарегистрированных во время текущих исследований, программ расширенного доступа, клинико-фармакологических исследований и эксплоративных исследований по неподобренным показателям. Поскольку об этих реакциях сообщалось на популяции неизвестного

размера выборки, невозможно надежно оценить их частоту и подтвердить причинную связь с иматинибом.

1 О пневмонии сообщалось, главным образом, у пациентов с трансформированным ХМЛ и у пациентов с GIST.

2 О головной боли сообщалось, главным образом, у пациентов с GIST.

3 На основе расчета пациенто-лет, кардиологические явления, включая застойную сердечную недостаточность, главным образом, наблюдались у пациентов трансформированным ХМЛ, чем с хроническим ХМЛ.

4 Гиперемия, главным образом, наблюдалась у пациентов с GIST, а кровотечения (гематома, геморрагия) - у пациентов с GIST и трансформированным ХМЛ (CML-AP и CML-BC).

5 О плевральном выпоте сообщалось у пациентов с GIST и у пациентов с трансформированным ХМЛ (ХМЛ-AP и ХМЛ-BC) чаще, чем у пациентов с хроническим ХМЛ.

6+7 Боль в животе и кровотечение из желудочно-кишечного тракта чаще всего наблюдались у пациентов с GIST.

8 Сообщалось о нескольких смертельных случаях при печеночной недостаточности и некрозе печени.

9 Скелетно-мышечная боль и связанные с ней реакции наблюдались у пациентов с ХМЛ чаще, чем у пациентов с GIST.

10 Сообщалось о смертельных исходах у пациентов с прогрессирующим заболеванием, тяжелыми инфекциями, тяжелой нейтропенией и другими серьезными состояниями.

Отклонения в результатах лабораторных анализов

Гематология

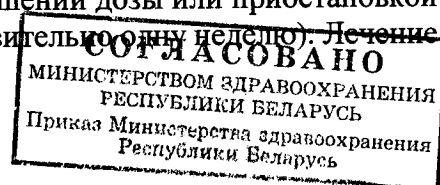
Во всех клинических исследованиях при высоких дозах иматиниба ≥ 750 мг при лечении ХМЛ, с высокой частотой (исследование фазы I) развивалась цитопения, в особой степени нейтропения и тромбоцитопения.

Тем не менее, частота выявления цитопении находилась в зависимости от стадии заболевания, частота проявления нейтропении 3 или 4 степени ($ANC < 1,0 \times 10^9/л$) и тромбоцитопении (количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/л$) в 4-6 раз выше при бластном кризе и ускоренной фазе (59-64% и 44-63% для нейтропении и тромбоцитопении соответственно) по сравнению с показателями у пациентов с первично диагностированной хронической фазой ХМЛ (16,7% нейтропении и 8,9% тромбоцитопении). При первично диагностированной хронической фазе ХМЛ нейтропения ($ANC < 0,5 \times 10^9/л$) и тромбоцитопения ($< 10 \times 10^9/л$) 4 степени наблюдались у 3,6% и у $< 1\%$ пациентов, соответственно. Медиана продолжительности случаев проявления нейтропении и тромбоцитопении обычно находилась в диапазоне от 2 до 3 недель и от 3 до 4 недель соответственно. Эти события обычно регулируются либо уменьшением дозы, либо при приостановке терапии иматинибом, в редких случаях может приводить к прекращению лечения. В случае ХМЛ у пациентов детского возраста наиболее часто наблюдаемыми токсическими явлениями были цитопения 3 или 4 степени, включающая нейтропению, тромбоцитопению и анемию. Эти явления, как правило, возникали в течение первых нескольких месяцев терапии.

В исследовании у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим GIST, сообщалось об анемии 3 и 4 степени в 5,4% и 0,7% случаях, соответственно, которые могут быть связаны с желудочно-кишечными кровотечениями или внутриопухолевыми кровотечениями. Нейтропения 3 и 4 степени была выявлена у 7,5% и 2,7% пациентов соответственно, тромбоцитопения 3 степени у 0,7% пациентов. Ни у одного из пациентов не развилась тромбоцитопения 4 степени. Уменьшение числа лейкоцитов (WBC) и нейтрофилов встречалось, главным образом, в течение первых 6 недель терапии, с величинами остающимися относительно стабильными впоследствии.

Биохимия

У пациентов с ХМЛ наблюдалось выраженное увеличение трансаминаз ($< 5\%$) или билирубина ($< 1\%$) и, как правило, восстанавливались при уменьшении дозы или приостановкой терапии (медиана длительности этих случаев составляла приблизительно одну неделю). Лечение



отменялось если отклонения показателей функции печени были менее, чем у 1 % пациентов с ХМЛ. У пациентов с GIST в 6,8% случаев наблюдалось повышение уровня АЛТ (аланинаминотрансферазы) и в 4,8% повышение 3 и 4 степени уровня АСТ (аспартатаминотрансферазы). Повышение билирубина наблюдалось менее, чем в 3% случаев.

Наблюдались случаи цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности; в некоторых случаях исход был смертельным, включая 1 пациента, принявшего большую дозу парацетамола.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к иматиниба мезилату или любому другому компоненту препарата.

Детский возраст до 2-х лет.

Беременность и период лактации.

Передозировка

Информация о случаях приема препарата в дозах, превышающих терапевтические, ограничена. Сообщалось (спонтанно или упоминалось в литературе) о единичных случаях передозировки иматинибом. Как правило, последствия, о которых сообщалось в таких случаях, были обратимыми. В случае передозировки пациента следует обследовать и назначить соответствующую поддерживающую терапию.

Взрослые

1200 – 1600 мг (длительность приема от 1 до 10 дней): тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отек, опухание, утомление, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боль в животе, головная боль, снижение аппетита

1800 – 3200 мг (вплоть до 3200 мг ежедневно в течение 6 дней): слабость, миалгия, повышение уровня креатинфосфокиназы, увеличенный билирубин, боль в желудочно-кишечном тракте

6400 мг (однократно): тошнота, рвота, боль в животе, лихорадка, отечность лица, снижение числа нейтрофилов, увеличение уровня трансаминаз

8 – 10 г (однократно): рвота и боль в желудочно-кишечном тракте

Дети

400 мг (однократный прием): рвота, диарея и анорексия (1 случай)

980 мг снижение числа лейкоцитов и диарея.

Симптомы: возможно усиление побочных эффектов.

Лечение: необходимо установить наблюдение за пациентом и назначить соответствующую поддерживающую терапию.

Меры предосторожности

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

Следует соблюдать осторожность при назначении иматиниба пациентам с нарушенной функцией печени, поскольку возможно усиление выраженности его действия.

При обращении с препаратом следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата.

В связи с тем, что при применении иматиниба возможна выраженная задержка жидкости (плевральный выпот, периферические отеки, отек легких, асцит), у пациентов рекомендуется регулярно определять массу тела. В случае быстрого неожиданного увеличения массы тела следует провести обследование больного и при необходимости назначить соответствующую симптоматическую терапию.

Лабораторные тесты. Во время терапии следует систематически проводить полный клинический анализ периферической крови. При применении препарата у больных хроническим миелолейкозом отмечены нейтропения и тромбоцитопения, однако их возникновение зависит от

фазы заболевания. При бластном кризе и в фазе активации эти нежелательные явления встречаются чаще, чем в хронической фазе заболевания. При возникновении этих нежелательных явлений рекомендуется временно отменить препарат или уменьшить дозу.

Во время терапии показан регулярный контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза). В случае отклонений этих лабораторных показателей от нормы рекомендуется уменьшить дозу иматиниба или временно отменить его.

Пациенты с заболеваниями сердца или почечной недостаточностью

Следует внимательно контролировать пациентов с заболеваниями сердца, факторами риска возникновения сердечной недостаточности, или с почечной недостаточностью в анамнезе; пациентов с признаками или симптомами сердечной недостаточности нужно обследовать и назначить лечение. У пожилых пациентов и пациентов с заболеваниями сердца должны быть определены показатели фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) до начала лечения иматинибом.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (HES) и нарушением функции сердца отдельные случаи развития кардиогенного шока/нарушения функции левого желудочка были связаны с началом лечения иматинибом. Сообщалось, что при назначении системных стероидов, использовании систем для поддержания кровообращения и при временном прекращении приема иматиниба, такие состояния носили обратимый характер.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания и системный мастоцитоз могут сопровождаться высоким уровнем эозинофилов. Поэтому у пациентов, страдающих HES/CEL, а также у пациентов, страдающих MDS/MPD или CM, ассоциированными с высоким уровнем эозинофилов, следует контролировать ЭКГ и определять уровень тропонина в сыворотке крови. Если отмечаются патологические изменения, на этапе начальной фазы лечения следует рассмотреть возможность профилактического применения системных стероидов (1-2 мг/кг) на протяжении 1-2 недель как сопутствующей терапии иматинибом.

Желудочно-кишечное кровотечение

У пациентов с опухолями ЖКТ могут возникать желудочно-кишечные кровотечения, поэтому перед началом терапии у пациентов следует контролировать возможное развитие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Синдром лизиса опухоли

У пациентов, получавших лечение иматинибом, наблюдались случаи синдрома лизиса опухоли (СЛО). В виду возможного развития СЛО, перед началом терапии иматинибом следует осуществить коррекцию клинически значимой дегидратации и купировать высокие уровни мочевой кислоты.

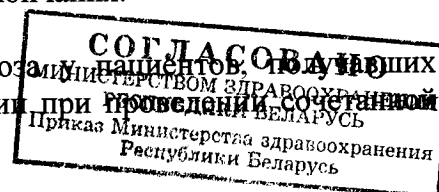
Реактивация вируса гепатита В

Реактивация вируса гепатита В у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса, произошла после применения этими пациентами ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL. В некоторых случаях развивалась острая печеночная недостаточность или фульминантный гепатит, которые приводили к трансплантации печени или летальному исходу.

Пациенты должны быть обследованы на инфицированность вирусом гепатита В до начала лечения Имаматинибом. Пациентов с положительными результатами серологического исследования на вирус гепатита В (включая активное заболевание), выявленными до начала лечения, а также пациентов, у которых получен положительный результат серологического исследования на вирус гепатита В в ходе лечения, следует направлять на консультацию к специалисту по заболеваниям печени, имеющего опыт лечения гепатита В. У носителей вируса гепатита В, которым требуется лечение иматинибом, следует проводить тщательный мониторинг в отношении признаков и симптомов активной фазы заболевания гепатитом В на протяжении всего курса лечения и в течение нескольких месяцев после его окончания.

Гипотиреоз

Сообщалось о клинических случаях развития гипотиреоза у пациентов, получавших заместительную терапию левотироксином после тиреоидэктомии при проведении сочетанной



терапии иматинибом. У таких пациентов необходимо регулярно контролировать уровень тиреотропного гормона.

Дети и подростки

Имеются сообщения о задержке роста, наблюдавшейся среди детей и детей предподросткового возраста, получавших иматиниб. Долгосрочные эффекты длительного приема препарата на рост у детей не установлены. Поэтому у детей, получающих терапию иматинибом, рекомендуется тщательно контролировать динамику роста.

Достаточного опыта применения препарата у детей с ХМЛ в возрасте до 2-х лет не имеется.

Иматиниб и его метаболиты экскретируются через почки в незначительном количестве. Как известно, клиренс креатинина (КлКр) уменьшается с возрастом, а возраст не влияет в значительной степени на кинетику препарата. У пациентов с нарушением функции почек уровень иматиниба в плазме крови несколько выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек (возможно в связи с повышенным уровнем альфа-кислого гликопротеина, который является иматинибсвязывающим протеином у таких пациентов). У пациентов с легкой (клиренс креатинина 40-59 мл/мин) и тяжелой (клиренс креатинина <20 мл/мин) степенью почечной недостаточности взаимосвязь между величиной экспозиции иматиниба и степенью нарушения функции почек, определяемой по уровню клиренса креатинина, отсутствует. Однако при плохой переносимости начальные дозы препарата можно снизить, как это указано в разделе «Способ применения и дозы».

Применение в период беременности или кормления грудью. Во время терапии иматинибом женщинам репродуктивного возраста следует применять эффективные методы контрацепции. В случае применения иматиниба во время беременности пациентку необходимо предупредить о возможности возникновения потенциальной угрозы для плода.

Иматиниб и его активный метаболит способны проникать в грудное молоко у кормящих женщин. Женщинам, принимающим иматиниб, следует отказаться от кормления грудью.

Применение в гериатрии. Специальных рекомендаций по дозированию для пациентов старше 65 лет не требуется.

Влияние на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость зрения, могут отрицательно влиять на способность управлять автотранспортом и выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Лекарственные взаимодействия

Увеличение концентрации иматиниба в плазме возможно при одновременном применении с препаратами, ингибирующими активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (т.е. ингибиторы протеазы такие, как индинавир, лопинавир/ритонавир, саквинавир, теллапревир, нелфинавир, боцепревир, антимиотики группы азолов, включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол, определенные макролиды такие, как эритромицин, кларитромицин и телитромицин), способные снижать метаболизм и увеличивать концентрации иматиниба. Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, или препараты зверобоя (*Hypericum perforatum*)), может привести к усилению метаболизма иматиниба и снижению его концентрации в плазме, потенциально увеличивая риск терапевтической неэффективности. Для пациентов, которым показан рифампицин или другие индукторы CYP3A4, должны рассматриваться альтернативные терапевтические средства с меньшей способностью индуцировать ферменты.

Иматиниб увеличивает C_{max} и AUC симвастатина (CYP3A4 субстрата) в 2 и 3,5 раза соответственно вследствие ингибирования CYP3A4 иматинибом. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Иматиниба и препаратов, являющихся субстратами CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например,



циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и квинидин). Иматиниб может повышать концентрацию в плазме других лекарственных средств, метаболизируемых CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, т.е статины).

В условиях *in vitro* иматиниб ингибирует активность изофермента CYP2D6 цитохрома P450 в тех же концентрациях, которые влияют на активность CYP 3A4. Иматиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки проявляет слабое ингибирующее влияние на CYP2D6-опосредованный метаболизм метопролола с повышением C_{max} и AUC метопролола приблизительно на 23%. Одновременное назначение иматиниба и субстратов CYP2D6, таких как метопролол, не приводит к возникновению факторов риска взаимодействия между препаратами, поэтому коррекции дозы не требуется.

Необходимо учитывать возможность усиления эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP2D6, при их совместном применении с иматинибом. Иматиниб ингибирует О-глюкуронидацию парацетамола/ацетаминофена.

Иматиниб ингибирует активность CYP2C9 и CYP2C19, поэтому при сочетанном применении с варфарином наблюдается удлинение 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 рекомендуется использовать низкомолекулярные производные гепарина.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию, принимающих левотироксин, плазменные уровни левотироксина могут уменьшаться при его совместном применении с иматинибом.

У Ph+ALL пациентов лекарственные взаимодействия при совместном применении иматиниба и препаратов, используемых для химиотерапии, недостаточно охарактеризованы. Нежелательные реакции, наблюдаемые при приеме иматиниба такие, как гепатотоксичность, миелосупрессия, могут усиливаться при совместном применении с L-аспарагиназой.

Во всех случаях, когда появляется необходимость принимать вместе с иматинибом какие-либо дополнительные препараты следует, необходимо проконсультироваться с врачом.

Форма выпуска

По 21 капсуле в контурную ячейковую упаковку. 3 или 6 контурных ячейковых упаковок с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

Срок годности 2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25°C. Список А. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Предприятие-производитель

Государственное предприятие
«АКАДЕМФАРМ»
220141, г. Минск, ул. академика В.Ф.Купревича,
д. 5, корп. 3, Республика Беларусь,
тел./факс 8(017) 268-63-64

