

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИМАТИНИБ

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Иматиниб

Международное непатентованное название: иматиниб

Лекарственная форма: капсулы

Состав:

1 капсула 50 мг содержит:

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 59,75 мг, соответствует иматинибу – 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 87,25 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,50 мг; магния стеарат – 1,50 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; желатин – до 100 %.

1 капсула 100 мг содержит:

Действующее вещество: иматиниба мезилат – 119,50 мг, соответствует иматинибу – 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая – 174,50 мг; кремния диоксид коллоидный – 3,00 мг; магния стеарат – 3,00 мг.

Состав крышечки капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; краситель железа оксид желтый (E172) – 0,6286 %; желатин – до 100 %.

Состав корпуса капсулы: титана диоксид (E171) – 2,0000 %; краситель железа оксид желтый (E172) – 0,6286 %; желатин – до 100 %.

Описание

Капсулы 50 мг

Твердые желатиновые капсулы № 3, корпус и крышечка капсулы непрозрачные белого или почти белого цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса от белого со слабым желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

Капсулы 100 мг

Твердые желатиновые капсулы № 1, корпус и крышечка капсулы непрозрачные от желтого с коричневатым до желтого с оранжеватым оттенком цвета. Содержимое капсул – порошок или уплотненная порошковая масса от белого со слабым желтоватым оттенком до светло-желтого с коричневатым оттенком цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, протеин-тирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Иматиниб оказывает избирательное ингибирующее действие на фермент Bcr-Abl-тирозинкиназу, образующуюся при слиянии участка гена Bcr (breakpoint cluster region) и протоонкогена Abl (Abelson), на клеточном уровне, селективно подавляет пролиферацию и вызывает апоптоз клеточных линий, экспрессирующих Bcr-Abl-тирозинкиназу, включая незрелые лейкозные клетки, образующиеся у пациентов с положительными по филадельфийской хромосоме хроническим миелолейкозом и острым лимфобластным лейкозом. Иматиниб селективно ингибирует Bcr-Abl-позитивные колонии, полученные из клеток крови пациентов с хроническим миелолейкозом.

Иматиниб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз клеток стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), экспрессирующих тирозинкиназу с мутацией c-Kit рецептора.

Активация рецепторов к факторам роста тромбоцитов или Abl-фрагмента тирозинкиназы может являться причиной развития как миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваний, так и гиперэозинофильного синдрома и хронического эозинофильного лейкоза и взрывающейся дерматофибросаркомы.

Активация c-Kit рецептора тирозинкиназы и рецепторов к факторам роста тромбоцитов может лежать в основе патогенеза системного мастоцитоза. Иматиниб ингибирует передачу сигнала в клетках и клеточную пролиферацию, возникающие в результате нарушения регуляции активности факторов роста тромбоцитов и стволовых клеток, c-Kit-рецептора и Abl-фрагмента тирозинкиназы.

При применении иматиниба у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями отмечалось достоверное увеличение общей выживаемости пациентов (48,8 мес.) и выживаемости без признаков заболевания (21 мес.).

Адьювантная терапия препаратом гастроинтестинальных стромальных опухолей в течение 1 года снижает риск развития рецидивов на 89 %, увеличивает выживаемость без признаков заболевания (38 мес. иматиниб в сравнении с 20 мес. плацебо). Адьювантная терапия препаратом гастроинтестинальных стромальных опухолей 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 анализировались в первый день, а также при достижении равновесных концентраций иматиниба в плазме на 7 или 28 день.

Абсорбция

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

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

Распределение

Около 95 % иматиниба связывается с белками плазмы (главным образом с альбумином и кислыми альфа-гликопротеинами, в незначительной степени – с липопротеинами).

Метаболизм

Иматиниб метаболизируется преимущественно 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 подобно таковому для иматиниба.

Выведение

После приема одной дозы препарат выводится из организма в течение 7 дней, 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 ч.

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

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

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 дозирования препарата в зависимости от массы тела пациента. Фармакокинетика иматиниба не зависит от пола. Изменения показателей клиренса и объема распределения иматиниба при одновременном применении с другими лекарственными средствами незначительны и не требуют изменения дозы.

Как и у взрослых пациентов, у детей и подростков происходит быстрое всасывание препарата при приеме внутрь. AUC у данной группы пациентов в диапазоне доз 260 мг/м² и 340 мг/м² сходна с таковой у взрослых в диапазоне доз 400 мг и 600 мг, соответственно. При сравнении у детей и подростков значений AUC₍₀₋₂₄₎ на первый и восьмой дни после повторного приема препарата по 340 мг/м² 1 раз в сутки 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⁺ 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 концентрацию иматиниба. Анализ подтвердил, что воздействие иматиниба на детей в диапазоне доз 260 мг/м² (не выше 400 мг) и 340 мг/м² (не выше 600 мг) 1 раз в день сходно с таковым у взрослых пациентов, получавших иматиниб в дозах 400 мг или 600 мг один раз в день.

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

При применении иматиниба у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (клиренс креатинина > 30 мл/мин) отмечается повышение концентрации препарата в плазме в 1,5-2,0 раза, соответствующее увеличению концентрации кислых альфа-гликопротеинов (основных белков плазмы, связывающихся с иматинибом). Поскольку препарат незначительно выводится почками, клиренс свободного иматиниба был одинаковым для здоровых добровольцев и пациентов с нарушениями функции почек. Корреляции между концентрацией препарата и тяжестью почечных нарушений не выявлено.

Показания к применению

- Впервые выявленный положительный по филадельфийской хромосоме (Ph⁺) хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) у детей и взрослых;
- Ph⁺ 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 (Ph⁺) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у детей и взрослых пациентов в комбинации с химиотерапией;
- рецидивирующий или рефрактерный Ph⁺ 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 с неизвестным c-Kit мутационным статусом;
- гиперэозинофильный синдром и/или хронический эозинофильный лейкоз у взрослых пациентов с позитивной или негативной аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназой;
- неоперабельные и/или метастатические злокачественные гастроинтестинальные стромальные опухоли, позитивные по c-Kit (CD 117) у взрослых пациентов;
- адьювантная терапия гастроинтестинальных стромальных опухолей, 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. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст (эффективность и безопасность не установлены):

- до 1-го года у пациентов с Ph⁺ ОЛЛ;
- до 2-х лет у пациентов с Ph⁺ ХМЛ;
- до 18 лет по остальным показаниям.

С осторожностью

Если у Вас одно из перечисленных заболеваний, перед приемом препарата обязательно проконсультируйтесь с врачом.

Следует с осторожностью назначать препарат Иматиниб 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; при одновременном применении с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4, сильными индукторами изофермента CYP3A4, с препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP3A4, парацетамолом, варфарином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение иматиниба при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат следует принимать во время еды, запивая полным стаканом воды, чтобы снизить риск развития желудочно-кишечных расстройств.

Дозы 400 мг и 600 мг в сутки принимают в 1 прием; суточную дозу 800 мг следует разделить на 2 приема – по 400 мг утром и вечером.

Пациентам, не имеющим возможности проглотить капсулу целиком, например, детям, препарат можно принимать в разведенном виде: содержимое капсул разводят водой или яблочным соком.

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

При хроническом миелолейкозе рекомендуемая доза препарата Иматиниб зависит от фазы заболевания. В хроническую фазу ХМЛ доза составляет 400 мг/сут; в фазу акселерации и при бластном кризе – 600 мг/сут. Препарат следует принимать 1 раз в сутки. 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. Доза 340 мг/м² в сутки рекомендуется у детей с хронической фазой ХМЛ и фазой акселерации. 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 $Rh+$ остром лимфобластном лейкозе рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 600 мг в сутки.

Расчет режима дозирования у детей старше 1 года основывается на площади поверхности тела. Рекомендуемая доза в сутки составляет 340 мг/м². Общая суточная доза у детей не должна превышать 600 мг. Суточную дозу препарата рекомендуется принимать одномоментно.

При миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки.

При системном мастоцитозе при отсутствии D816V c-Kit мутации рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки. При неизвестном мутационном статусе и недостаточной эффективности предыдущей терапии рекомендуемая доза составляет 400 мг в сутки. При наличии аномальной FIP1L1-PDGFR альфа-тирозинкиназы, образующейся в результате слияния генов FIP 1 like1 и PDGFR, рекомендуемая начальная доза составляет 100 мг в сутки. При недостаточной эффективности и отсутствии выраженных побочных эффектов возможно повышение дозы до 400 мг/сут.

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

При неоперабельных и/или метастатических злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 400 мг в сутки. При отсутствии побочных эффектов препарата и недостаточном ответе возможно увеличение суточной дозы препарата Иматиниб с 400 мг до 600 мг или до 800 мг.

При появлении признаков прогрессирования заболевания терапию препаратом Иматиниб следует прекратить.

При применении препарата в качестве адъювантной терапии у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями рекомендуемая доза составляет 400 мг/сут. Минимальная продолжительность лечения 3 года. Оптимальная длительность адъювантной терапии не установлена.

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической *выбухающей дерматофибросаркоме* рекомендуемая доза препарата Иматиниб составляет 800 мг в сутки.

Пациенты с нарушением функции печени

Поскольку иматиниб метаболизируется преимущественно в печени, у пациентов с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями печени препарат Иматиниб следует применять в минимальной суточной дозе – 400 мг. При развитии нежелательных токсических эффектов дозу препарата необходимо уменьшить. Следует с осторожностью назначать препарат пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

Пациенты с нарушением 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 Иматиниб следует начинать с минимальной эффективной дозы – 400 мг 1 раз в сутки, соблюдая осторожность.

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

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов пожилого возраста не требуется коррекция режима дозирования препарата.

Коррекции режима дозирования при развитии негематологических побочных эффектов препарата

При развитии любого серьезного негематологического побочного эффекта, связанного с приемом препарата, терапию следует прервать до разрешения ситуации. Затем лечение может быть возобновлено в дозе, зависящей от тяжести наблюдавшегося побочного эффекта.

При увеличении концентрации билирубина и активности трансаминаз печени в сыворотке крови в 3 и 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), соответственно, лечение препаратом следует временно приостановить до снижения концентрации билирубина до значения менее 1,5xВГН и активности «печеночных» трансаминаз до значения менее 2,5xВГН.

Терапию препаратом Иматиниб 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 мг/м² до 260 мг/м² 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 нежелательных явлений. При системном мастоцитозе (СМ) и гиперэозинофильном

синдроме и/или хроническом эозинофильном лейкозе (ГЭС/ХЭЛ), обусловленных аномальной *FIP1L1-PDGFR* альфа-тирозинкиназой (начальная доза препарата Иматиниб 100 мг), в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1500 /мкл и тромбоцитов ≥ 75000 /мкл;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе, применяемой до прерывания терапии.

При хронической фазе ХМЛ у детей и взрослых (начальная доза для взрослых – 400 мг, для детей – 340 мг/м²), злокачественных гастроинтестинальных стромальных опухолях, миелодиспластических/миелопролиферативных заболеваниях, СМ и ГЭС/ХЭЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 400 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1500 /мкл и тромбоцитов ≥ 75000 /мкл;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе, применяемой до прерывания терапии;
3. в случае повторного снижения числа нейтрофилов < 1000/мкл и/или числа тромбоцитов < 50000/мкл следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в уменьшенной дозе 300 мг (у детей – 260 мг/м²).

В фазу акселерации и бластного криза ХМЛ у детей и взрослых и при Ph+ ОЛЛ у взрослых пациентов (начальная доза для взрослых – 600 мг, для детей – 340 мг/м²) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов < 500/мкл и/или числа тромбоцитов < 10000/мкл после одного и более месяцев лечения рекомендуется:

1. проверить, является ли цитопения следствием лейкоза (исследование костного мозга);
2. если цитопения не связана с лейкозом, уменьшить дозу препарата Иматиниб до 400 мг (у детей – 260 мг/м²);
3. если цитопения сохраняется в течение 2 недель, уменьшить дозу до 300 мг (у детей – 200 мг/м²);
4. если цитопения сохраняется в течение 4 недель и ее связь с лейкозом не подтверждена, отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет ≥ 1000 /мкл и тромбоцитов ≥ 20000 /мкл; затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе 300 мг (у детей – 200 мг/м²).

При неоперабельной, рецидивирующей и/или метастатической выбухающей дерматофибросаркоме (начальная доза препарата Иматиниб 800 мг) в случае снижения абсолютного числа нейтрофилов $< 1000/\text{мкл}$ и/или числа тромбоцитов $< 50000/\text{мкл}$ рекомендуется:

1. отменить препарат Иматиниб до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не станет $\geq 1500/\text{мкл}$ и тромбоцитов $\geq 75000/\text{мкл}$;
2. возобновить лечение препаратом Иматиниб в дозе 600 мг;
3. в случае повторного снижения числа нейтрофилов менее $1000/\text{мкл}$ и/или числа тромбоцитов менее $50000/\text{мкл}$ следует повторить действия, указанные в пункте 1, а затем возобновить лечение препаратом Иматиниб в уменьшенной дозе 400 мг.

Побочное действие

Профиль безопасности препарата Иматиниб хорошо изучен. Большинство пациентов при применении препарата испытывают те или иные нежелательные явления (НЯ). Наиболее частыми НЯ ($> 10\%$), связанными с приемом препарата, были: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, головная боль, диспепсия, отеки, увеличение массы тела, тошнота, рвота, диарея, миалгии, мышечные судороги, сыпь, слабость, боль в животе. В основном эти НЯ были легкими или умеренно выраженными. Только 2-5 % пациентов прекращали терапию препаратом Иматиниб из-за развития НЯ.

Типы НЯ и частота их развития схожи при приеме препарата Иматиниб взрослыми и детьми с лейкозами.

Миелосупрессия, НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, отеки и сыпь возникают при применении иматиниба как при ХМЛ, так и при злокачественных стромальных опухолях ЖКТ. У пациентов с ХМЛ чаще развивается миелосупрессия, а у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ чаще возникают желудочно-кишечные и внутриопухолевые кровотечения. Другие нарушения со стороны ЖКТ, такие как обструкция ЖКТ, перфорация и изъязвление, встречаются чаще при стромальных опухолях ЖКТ. Другими серьезными НЯ при применении иматиниба являются гепатотоксичность, острая почечная недостаточность, гипофосфатемия, нарушения со стороны дыхательной системы, синдром лизиса опухоли и задержка роста у детей.

Возможна коррекция дозы препарата в зависимости от степени выраженности НЯ, вплоть до отмены препарата.

В ходе клинических исследований у пациентов с ХМЛ и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ отмечались следующие нежелательные явления, перечисленные ниже по органам и системам с

указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в том числе отдельные сообщения.

Инфекционные и паразитарные заболевания:

нечасто – герпес простой, герпес опоясывающий, назофарингит, пневмония¹, синусит, воспаление подкожной клетчатки, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис;

редко – микозы.

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, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия;

редко – гиперкалиемия, гипомагниемия.

Нарушения психики:

часто – бессонница;

нечасто – депрессия, тревога, снижение либидо;

редко – спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – головная боль²;

часто – головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипестезия;

нечасто – мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушения памяти, ишиас, синдром «беспокойных» ног, тремор, геморрагический инсульт;

редко – повышение внутричерепного давления, судороги, неврит зрительного нерва.

Нарушения со стороны органа зрения:

часто – отек век, повышение слезоотделения, конъюнктивальные кровоизлияния, конъюнктивит, синдром «сухого глаза», нечеткость (затуманенность) зрения;

нечасто – раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияния в склеру глаза, ретинальные кровоизлияния, блефарит, макулярный отек;

редко – катаракта, отек диска зрительного нерва, глаукома.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

нечасто – вертиго, шум в ушах, снижение слуха.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто – ощущение сердцебиения, хроническая сердечная недостаточность³, отек легких, тахикардия, «приливы»⁴;

редко – аритмии, фибрилляция предсердий, внезапная остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот, повышение артериального давления, гематомы.

Нарушения со стороны сосудов:

нечасто – кровоизлияния⁴;

редко – гематомы, субдуральные гематомы, похолодание конечностей, снижение артериального давления, синдром Рейно.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения:

часто – носовое кровотечение, одышка, кашель;

нечасто – плевральный выпот⁵, боли в глотке или гортани, фарингит;

редко – плевральная боль, легочный фиброз, легочная гипертензия, легочные кровоизлияния.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

очень часто – тошнота, рвота, диарея, диспепсия, боли в животе⁶;

часто – вздутие живота, метеоризм, запор, гастроэзофагеальный рефлюкс, сухость во рту, гастрит;

нечасто – стоматит, изъязвление слизистой оболочки полости рта, желудочно-кишечные кровотечения⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язва желудка, рвота кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит;

редко – колит, паралитическая/обтурационная кишечная непроходимость, воспаление кишечника.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – повышение активности «печеночных» ферментов;

нечасто – желтуха, гепатит, гипербилирубинемия;
редко – печеночная недостаточность⁹, некроз печени⁹.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – периорбитальные отеки, дерматит, экзема, кожная сыпь;
часто – отечность лица, зуд, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакции фотосенсибилизации;
нечасто – пустулезная сыпь, петехии, повышенное потоотделение, крапивница, экхимозы, повышенная предрасположенность к образованию гематом, гипотрихоз, гиперпигментация/гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, повреждение ногтей, фолликулит, псориаз, пурпура, буллезная сыпь;
редко – острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, мультиформная эритема, лейкокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная пустулезная экзантема, везикулярная сыпь.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

очень часто – мышечные спазмы и судороги, мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях⁸;
часто – припухание суставов;
нечасто – скованность мышц и суставов;
редко – мышечная слабость, артриты;
частота неизвестна – замедление роста у детей.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – боль в почках, гематурия, острая почечная недостаточность, частое мочеиспускание.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

нечасто – гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушения менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

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

Лабораторные и инструментальные исследования:

нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и содержания креатинина в сыворотке крови;

редко – повышение активности амилазы в плазме крови.

¹Пневмония наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

²Головная боль наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

³Нежелательные явления со стороны сердца, включая хроническую сердечную недостаточность, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

⁴«Приливы» наиболее часто отмечалась у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ; кровотечения (гематомы, геморрагии) наиболее часто отмечалась у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации, бластного криза и с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

⁵Плевральный выпот чаще отмечался у пациентов с ХМЛ в фазе акселерации и при бластном кризе по сравнению с пациентами с ХМЛ в хронической фазе (длительность наблюдения 1 год).

^{6/7}Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения наиболее часто отмечались у пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

⁸Мышечно-скелетные боли, включая миалгии, артралгии, боль в костях, чаще отмечались у пациентов с ХМЛ по сравнению с пациентами с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями ЖКТ.

⁹Сообщалось об отдельных случаях развития печеночной недостаточности и некроза печени.

При применении препарата Иматиниб в клинической практике, а также в ходе дополнительных клинических исследований отмечались следующие НЯ. Перечисленные ниже по органам и системам с указанием частоты их возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в том числе отдельные сообщения. Связь между применением препарата и нижеперечисленными НЯ не установлена (размер популяции пациентов неизвестен).

Нарушения со стороны нервной системы:

нечасто – отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения:

редко – кровоизлияния в стекловидное тело.

Нарушения со стороны сердца и сосудов:

нечасто – тромбозы/эмболии;

редко – перикардит, тампонада сердца;

очень редко – анафилактический шок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки, средостения:

нечасто – острая дыхательная недостаточность¹, интерстициальная пневмония.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

нечасто – илеус (кишечная непроходимость), кровотечения из опухоли ЖКТ, некроз опухоли ЖКТ, перфорация ЖКТ²;

редко – дивертикулит, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE-синдром).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

нечасто – ладонно-подошвенная эритродизестезия;

редко – 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:

редко – аваскулярный некроз/некроз головки бедренной кости, рабдомиолиз/миопатия.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

очень редко – у женщин кровотечение из кисты желтого тела/яичника.

¹Имеются отдельные сообщения о развитии выраженной острой дыхательной недостаточности с летальным исходом у пациентов с тяжелыми инфекционными заболеваниями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями.

²Сообщалось об отдельных случаях развития перфораций ЖКТ с летальным исходом.

Описание отдельных нежелательных лекарственных реакций

Угнетение кроветворения

Частота угнетения кроветворения и степень его выраженности были максимальными в случае применения препарата в высоких дозах и, видимо, зависели от стадии ХМЛ. В целом, угнетение кроветворения на фоне применения препарата Иматиниб у пациентов с ХМЛ было обратимым и в большинстве случаев не требовало отмены препарата или уменьшения его дозы. Отмена препарата потребовалась в небольшом числе случаев. Также отмечались такие явления, как панцитопения, лимфопения и угнетение кроветворения.

Кровоизлияние/кровотечение

Наиболее частыми клинически значимыми кровотечениями были кровотечения из ЖКТ. Чаще всего они возникали у пациентов с поздними стадиями ХМЛ и у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых они могут быть следствием основного заболевания (кровотечение из опухоли, обусловленное некрозом опухоли). У пациентов с ХМЛ, у которых кроветворение было угнетено уже до начала лечения, в ходе лечения нередко также отмечают кровоизлияния в ЦНС или ЖКТ. В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка (GAVE-синдром). Установлено, что у пациентов с

лейкозами с острым развитием заболевания нередко возникают кровотечения/кровозлияния, обусловленные тромбоцитопенией или тромбоцитопатией.

Отеки и задержка жидкости

Отеки являются частым побочным эффектом иматиниба. Частота возникновения отеков у пациентов, получающих иматиниб по всем показаниям, составляет более 50 %. Частота и степень выраженности отеков зависит от дозы и, по-видимому, коррелирует с концентрацией препарата в плазме крови. Чаще всего возникают периорбитальные отеки, с несколько меньшей частотой – отеки нижних конечностей. Специфического лечения обычно не требуется. У пациентов с отеками и задержкой жидкости сердечная недостаточность отмечается редко. У пациентов с поздними стадиями ХМЛ частота развития сердечной недостаточности была выше, чем у пациентов других категорий, что можно объяснить их ослабленным состоянием в целом. Та же тенденция наблюдалась в отношении почечной недостаточности у пациентов с отеками и задержкой жидкости. Большинство пациентов с отеками и задержкой жидкости являлись лицами пожилого возраста (> 65 лет).

Сыпь и тяжелые кожные нежелательные реакции

У ряда пациентов, получавших иматиниб, отмечалась генерализованная эритематозная, пятнисто-папулезная и зудящая сыпь, которая могла самостоятельно проходить, несмотря на продолжение лечения препаратом. У некоторых пациентов возникал зуд, не сопровождающийся сыпью; в ряде случаев присутствовала эритродермия.

Сыпь отмечалась примерно у трети всех пациентов, получавших 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 была незначительной, лечения не требовалось. Однако в более редких тяжелых случаях, например, при синдроме Стивенса-Джонсона, мультиформной эритеме или лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомам (DRESS), может потребоваться временная или полная отмена препарата. Как правило, выраженность сыпи уменьшается после назначения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для местного применения. В некоторых случаях требуется использовать глюкокортикоидные препараты для системного применения.

Гепатотоксичность

Препарат может оказывать токсическое действие на печень. Нарушения биохимических показателей функции печени, как правило, заключаются в незначительном повышении

активности аминотрансфераз и повышении концентрации билирубина в сыворотке крови. Токсическое действие на печень обычно проявляется в течение первых двух месяцев лечения, однако в ряде случаев оно проявлялось и спустя 6-12 месяцев после начала лечения. Как правило, после отмены препарата биохимические показатели функции печени нормализуются в течение 1-4 недель.

Отмечались случаи развития цитолитического и холестатического гепатита и печеночной недостаточности, в некоторых случаях сопровождающиеся летальным исходом.

Непроходимость, перфорация или язва желудка или кишечника

У небольшой части пациентов, получавших иматиниб, отмечалось изъязвление ЖКТ, которое в отдельных случаях может быть следствием местного раздражающего действия иматиниба. Геморрагический некроз опухоли, а также непроходимость и перфорация ЖКТ наиболее часто наблюдались у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ. В случае метастазирующих злокачественных стромальных опухолей ЖКТ некроз опухоли может возникать на фоне опухолевого ответа, что в редких случаях ведет к перфорации. Непроходимость ЖКТ чаще всего возникала у пациентов со злокачественными стромальными опухолями ЖКТ, у которых ее причиной могут служить метастазы или спаечный процесс в брюшной полости, возникшие в результате ранее проведенной операции на ЖКТ (в случае применения препарата в качестве средства адьювантной терапии).

Тяжелые нежелательные явления со стороны дыхательной системы

Тяжелые (иногда сопровождающиеся летальным исходом) НЯ отмечались на фоне приема препарата Иматиниб, а именно: острая дыхательная недостаточность, легочная гипертензия, интерстициальная болезнь легких и фиброз легких. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой или дыхательных систем может усугублять тяжесть НЯ.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в настоящей инструкции, сообщите об этом врачу.

Передозировка

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

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

Симптомы передозировки у взрослых

При приеме препарата Иматиниб в дозе 1200-1600 мг в течение 1-10 дней 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 препарата в дозе 1800-3200 мг (наибольшая доза составляла 3200 мг в сутки в течение 6-ти дней) отмечались слабость, миалгия, повышение в крови активности креатинфосфокиназы, концентрации билирубина, желудочно-кишечные боли.

При применении препарата Иматиниб в дозе 6400 мг однократно (информация из опубликованного источника) у пациента развились тошнота, рвота, боль в животе, гипертермия, отек лица, снижение числа нейтрофилов и повышение активности «печеночных» трансаминаз.

При приеме препарата в дозе 8-10 г однократно отмечались рвота и желудочно-кишечные боли.

Симптомы передозировки у детей и подростков

При приеме препарата в дозе 400 мг однократно у 3-х летнего ребенка отмечались рвота, диарея и анорексия. В другом случае при приеме препарата Иматиниб в дозе 980 мг однократно у ребенка в возрасте 3-х лет наблюдались снижение числа лейкоцитов и диарея.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении препарата Иматиниб с препаратами, ингибирующими изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450 (кетоназол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, позаконазол, вориконазол, телитромицин, ингибиторы протеазы – индинавир, лопинавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир), возможно замедление метаболизма иматиниба и увеличение его концентрации в плазме крови. Необходима осторожность при сочетанном применении препарата Иматиниб с препаратами - ингибиторами изофермента CYP3A4.

Напротив, одновременное применение препаратов, являющихся индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицина, дексаметазона, препаратов из зверобоя продырявленного, противосудорожных препаратов: карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина, фенобарбитала, фосфенитоина, примидона), может привести к ускорению метаболизма иматиниба и, как следствие, к снижению его концентрации в плазме крови.

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 Иматиниб и препаратов, являющихся субстратами изофермента CYP3A4 и имеющих узкий диапазон терапевтической концентрации (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, фентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин). Препарат Иматиниб может увеличивать концентрации в сыворотке крови других препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4 (например, триазолобензодиазепины, дигидропиридин, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, большинство ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, в т.ч. статины).

Иматиниб также ингибирует изофермент CYP2C9 и изофермент CYP2C19 *in vitro*.

При сочетанном применении препарата Иматиниб с варфарином наблюдалось удлинение протромбинового времени. При одновременном применении с кумариновыми производными необходим краткосрочный мониторинг протромбинового времени в начале и конце терапии препаратом, а также при изменении режима дозирования препарата Иматиниб. В качестве альтернативы варфарину следует рассмотреть вопрос об использовании низкомолекулярных гепаринов.

In vitro иматиниб ингибирует О-глюкуронидацию парацетамола, в связи с чем необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба с парацетамолом (особенно при использовании высоких доз парацетамола).

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, возможно снижение его плазменной концентрации при совместном использовании с иматинибом.

Недостаточно изучен вопрос лекарственного взаимодействия иматиниба и препаратов для химиотерапии у пациентов с Rh⁺ ОЛЛ. Необходимо соблюдать осторожность при совместном использовании иматиниба и химиотерапевтических препаратов в связи с возможным повышением риска развития лекарственных осложнений, таких как гепатотоксичность, миелосупрессия и др. Имеются сообщения о совместном развитии поражения печени при применении иматиниба и аспарагиназы.

При комбинации иматиниба и режимов химиотерапии, которые потенциально могут вызывать нарушения функции печени, следует предусмотреть контроль функции печени.

In vitro препарат Иматиниб ингибирует изофермент CYP2D6 системы цитохрома P450 в тех же концентрациях, в которых он ингибирует изофермент CYP3A4. При применении препарата Иматиниб в дозе 400 мг 2 раза в сутки вместе с метопрололом, субстратом изофермента CYP2D6, отмечается умеренное снижение метаболизма метопролола, сопровождающееся повышением C_{max} и AUC приблизительно на 21 %. Учитывая умеренное усиление эффектов препаратов, являющихся субстратами изофермента

СУР2D6 (например, метопролола), при их совместном применении с препаратом Иматиниб изменение режима дозирования не требуется.

Особые указания

Лечение препаратом Иматиниб следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт работы с противоопухолевыми препаратами. При обращении с препаратом следует избегать попадания его на кожу и в глаза, а также вдыхания порошка препарата.

Опыт лечения препаратом Иматиниб детей с ХМЛ младше 2-х лет ограничен, опыт применения препарата по другим показаниям ограничен у пациентов младше 18 лет, опыт применения препарата у детей с ОЛЛ младше одного года ограничен. Долгосрочные эффекты длительного воздействия препарата Иматиниб на рост у детей неизвестны. Но так как имеются сообщения о случаях задержки роста, рекомендуется проводить тщательный контроль роста у детей, применяющих препарат Иматиниб.

При применении препарата Иматиниб рекомендуется регулярно проводить клинические анализы крови и осуществлять контроль функции печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

Следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами с заболеваниями сердца и почек.

В связи с тем, что при применении препарата Иматиниб 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 Иматиниб и/или назначить диуретики. 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. При применении препарата отмечалась смерть пациента с бластным кризом и комплексной симптоматикой: плевральным выпотом, застойной сердечной и почечной недостаточностью.

При применении препарата у пациентов с заболеваниями печени следует регулярно проводить клинический анализ крови и определять «активность» печеночных ферментов. Поскольку имеются сообщения о развитии гипотиреоза на фоне применения препарата Иматиниб у пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих заместительную терапию левотироксином натрия, необходимо регулярно проводить определение концентрации тиреотропного гормона у данной категории пациентов.

У пациентов с синдромом гиперэозинофилии (СГЭ) и эозинофильной инфильтрацией миокарда в начале терапии иматинибом отмечались отдельные случаи развития кардиогенного шока/левожелудочковой недостаточности (связанные с дегрануляцией эозинофилов). Эти нежелательные явления купируются после введения системных глюкокортикостероидов, принятия мер, направленных на поддержание кровообращения, и временной отмены препарата Иматиниб.

У пациентов с МДС/МПЗ и высоким уровнем эозинофилов следует проводить ЭКГ-исследование и определять сывороточную концентрацию кардиоспецифичного тропонина. При выявлении отклонений от нормы в начале терапии следует рассмотреть возможность профилактического применения системных глюкокортикостероидов (1-2 мг/кг) в течение 1-2 недель одновременно с иматинибом.

У пациентов с неоперабельными и/или метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями в клинических исследованиях 3 фазы кровотечения различной локализации отмечались в 12,9 % случаев; в исследованиях 2 фазы желудочно-кишечные кровотечения отмечались у 8 пациентов (5,4 %), кровотечения из опухолевых очагов – у 4 пациентов (2,7 %).

Кровотечения наблюдались как в органах брюшной полости, так и в печени, в зависимости от локализации опухолевых очагов. Необходимо контролировать состояние ЖКТ у пациентов с метастатическими злокачественными гастроинтестинальными стромальными опухолями (боль в животе, желудочно-кишечные кровотечения, запор и др.) на всем протяжении терапии иматинибом.

В пострегистрационном периоде получены отдельные сообщения о случаях сосудистой эктазии антрального отдела желудка, зарегистрированных у пациентов с ХМЛ и ОЛЛ и другими заболеваниями. В случае необходимости следует рассмотреть возможность отмены терапии иматинибом.

Во время терапии препаратом Иматиниб и как минимум в течение 3-х месяцев после следует использовать надежные способы контрацепции.

Выраженное повышение активности «печеночных» трансаминаз или билирубина отмечалось менее чем у 3 % пациентов с ХМЛ и обычно контролировалось снижением дозы препарата или временным прерыванием лечения (средняя продолжительность таких эпизодов составляла около 1 недели).

Вследствие риска развития синдрома лизиса опухоли перед назначением препарата Иматиниб следует при необходимости скорректировать клинически выраженную дегидратацию и повышенный уровень мочевой кислоты у пациентов.

Влияние на способность выполнять потенциально опасные виды деятельности, требующие повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение и нечеткость (затуманивание) зрения, могут отрицательно влиять на способность к управлению автотранспортом и к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. В связи с этим пациентам, получающим Иматиниб, 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. По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ и фольги алюминиевой печатной лакированной или по 24, 36, 48, 96, 120 и 180 капсул во флакон или банку, укупоренные крышкой с контролем первого вскрытия или без него, из полиэтилена высокого давления.

По 1 флакону или банке или по 2, 3, 4, 8, 10, 12 или 15 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона коробочного.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

420095, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 100, оф. 38

Производитель

ООО «НАНОФАРМА ДЕВЕЛОПМЕНТ»,

Республика Татарстан, г. Казань, ул. Восстания, д. 102в.

или

ООО «Изварино Фарма»,

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Изварино Фарма»

142750, г. Москва, д. Изварино, территория ВНЦМДЛ, стр. 1.

Тел.: (495) 232-56-55

Факс: (495) 232-56-54

Начальник отдела регистрации

ООО «Изварино Фарма»

Е.А. Пospelова