МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000256/08-171019
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Внимательно прочитайте эту Инструкцию перед тем, как начать прием этого лекарства.

- *Сохраните Инструкцию, она может потребоваться вновь.*
- *Если у Вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.*
- *Это лекарство назначено лично Вам, и его не следует передавать другим лицам, поскольку оно может причинить им вред даже при наличии тех же симптомов, что и у Вас.*

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
СПРАЙСЕЛ®

Регистрационные номера: ЛСР-000256/08, ЛСР-008175/10

Торговое наименование: Спрайсел®

Международное непатентованное или группировочное наименование: дазатиниб

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

Действующее вещество - дазатиниб 20,0 мг, 50,0 мг или 70,0 мг.

Вспомогательные вещества - лактозы моногидрат 27,0/67,5/94,5 мг, целлюлоза микрокристаллическая 27,0/67,5/94,5 мг, гипролоза 2,4/6,0/8,4 мг, кроскармеллоза натрия 3,2/8,0/11,2 мг, магния стеарат 0,4/1,0/1,4 мг, Опадрай® белый YS-1-18177-A (титана диоксид (31,2 % - 1,0/2,2/2,6 мг), гипромеллоза-6сР (59,8 % - 1,9/4,2/5,0 мг), макрогол-400 (9,0 % - 0,3/0,6/0,8 мг) 3,2/7,0/8,4 мг.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: дазатиниб 100,0 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат 135,0 мг, целлюлоза микрокристаллическая 135,0 мг, гипролоза 12,0 мг, кроскармеллоза натрия 16,0 мг, магния стеарат 2,0 мг, Опадрай® белый YS-1-18177-A (титана диоксид (31,2 %), гипромеллоза-6сР (59,8 %), макрогол-400 (9,0 %)) 12,0 мг.

Описание

Таблетки 20 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «527» на другой.

Таблетки 50 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «528» на другой.

Таблетки 70 мг: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с маркировкой «BMS» на одной стороне и «524» на другой.

Таблетки 100 мг: овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с гравировкой «BMS 100» на одной стороне и «852» на другой.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство - протеинтирозинкиназы ингибитор

Код АТХ: L01XE06

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Дазатиниб ингибирует тирозинкиназу BCR-ABL и тирозинкиназы семейства SRC, а также многие другие онкогенные киназы, включая c-KIT, киназу эфринового (EPH) рецептора и PDGFβ-рецептор. Дазатиниб связывается с активной и неактивной формами фермента BCR-ABL и в субнаномолярных концентрациях (0,6-0,8 нмоль/мл) ингибирует ее.

Механизм действия

В условиях *in vitro* дазатиниб проявляет активность на клеточных моделях лейкоза, как в отношении чувствительных, так и резистентных к иматинибу клеток. Дазатиниб преодолевает резистентность к иматинибу, связанную с гиперэкспрессией BCR-ABL, мутациями домена BCR-ABL киназы, активацией альтернативных механизмов, индуцирующих киназы семейства SRC (LYN, HCK), а также с гиперэкспрессией гена множественной лекарственной резистентности. При исследовании мутаций домена BCR-ABL в ходе клинических исследований у пациентов с впервые выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе, прекративших прием препарата Спрайсел®, были выявлены мутации T315I, F317I/L и V299L. На основании экспериментов in vitro дазатиниб, по-видимому, не проявляет активности в отношении мутации T315I.

Фармакокинетика

Всасывание

Абсорбция быстрая. Максимальная концентрация дазатиниба после приема внутрь наблюдается через 0,5–3 часа у взрослых и через 0,5 - 6 часов у детей всех возрастных групп. Площадь под кривой “концентрация-время” (AUC) и выведение являются дозозависимыми в диапазоне доз от 25 до 120 мг 2 раза в день. Средний общий терминальный период полувыведения дазатиниба у взрослых пациентов составляет 5-6 часов, у детей 2-5 часов.

При приеме однократной дозы 100 мг дазатиниба у взрослых через 30 минут после приема пищи с высоким содержанием жира отмечается увеличение средней AUC на 14%; после приема пищи с низким содержанием жира - на 21%. Прием пищи не оказывает существенного влияния на всасывание. При применении натощак вариабельность системного воздействия дазатиниба

(коэффициент вариации 47%) оказалась выше, чем при приеме с нежирной (коэффициент вариации 39%) и жирной (коэффициент вариации 32%) пищей.

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа вариабельность системного воздействия дазатиниба в основном обусловлена внутрииндивидуальной вариабельностью биодоступности (коэффициент вариации 44%) и в меньшей степени межиндивидуальной вариабельностью биодоступности и клиренса (коэффициент вариации 32% и 30%, соответственно). Случайная внутрииндивидуальная вариабельность предположительно не влияет на суммарное системное воздействие и эффективность или безопасность.

Распределение

Кажущийся объем распределения дазатиниба у пациентов составляет 2505 л, что свидетельствует о значительном распределении во внесосудистом пространстве. При используемых в клинической практике концентрациях, связывание дазатиниба с белками плазмы составляет 96%.

Метаболизм

Изофермент CYP3A4 является основным ферментом, ответственным за метаболизм дазатиниба. После приема внутрь 100 мг [^{14}C]- дазатиниба здоровыми добровольцами, 29% радиоактивности в плазме приходилось на долю неизмененного дазатиниба. Судя по концентрации в плазме и активности in vitro можно предположить, что метаболиты не играют большой роли в фармакологическом действии дазатиниба.

Выведение

Препарат выводится, главным образом, кишечником, преимущественно в виде метаболитов. После однократного приема внутрь [^{14}C]-дазатиниба 4% и 85% радиоактивности выводится почками и кишечником, соответственно, в течение 10 суток. Неизмененный дазатиниб составляет 0,1% и 19% дозы, выводимой почками и кишечником, соответственно, остальная часть дозы представлена метаболитами.

Фармакокинетику дазатиниба изучали у 8 пациентов с умеренными нарушениями функции печени после однократного приема препарата в дозе 50 мг и у 5 пациентов с тяжелым нарушением функции печени после однократного приема препарата в дозе 20 мг в сравнении с фармакокинетикой у здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 70 мг. Значения C_{max} и AUC для дазатиниба были ниже на 47% и 8%, соответственно, при умеренном повреждении печени, по сравнению со значениями у здоровых добровольцев. У пациентов с тяжелым нарушением функции печении снижение значений C_{max} и AUC для дазатиниба достигало 43% и 28%, соответственно.

У пациентов с нарушениями функции почек фармакокинетика дазатиниба не изменяется.

В ходе исследования фармакокинетики с участием пациентов детского возраста регулируемое дозировкой действие препарата Спрайсел® (C_{avg}, C_{min} и C_{max}) было схожим для пациентов с

хроническим миелолейкозом (ХМЛ) в хронической фазе и пациентов с острым лимфобластным лейкозом с положительной филадельфийской хромосомой (ОЛЛ Ph^+).

Существенных различий в фармакокинетике между детьми и подростками не наблюдалось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение онкологических заболеваний у взрослых:

- Впервые выявленный хронический миелолейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (ХМЛ Ph+) в хронической фазе;
- ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации или фазе миелоидного или лимфоидного бластного криза при резистентности или непереносимости предыдущей терапии, включая иматиниб;
- Острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (ОЛЛ Ph^+) при резистентности или непереносимости предыдущей терапии.

Лечение онкологических заболеваний у детей в возрасте от 3 лет до 18 лет:

- ХМЛ Ph^+ в хронической фазе;
- Впервые выявленный ОЛЛ Ph^+ в комбинации с химиотерапией.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к дазатинибу или к другим компонентам препарата;
- Беременность и период грудного вскармливания;
- Детский возраст до 3-х лет по показаниям ХМЛ Ph^+ в хронической фазе, впервые выявленный ОЛЛ Ph^+;
- Детский возраст до 18 лет по другим показаниям.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Печеночная недостаточность; одновременный прием антикоагулянтов и препаратов, влияющих на функцию тромбоцитов; удлинение интервала Q-T или риск его удлинения (также при одновременном приеме препаратов, удлиняющих интервал Q-T); наследственная непереносимость лактозы, недостаточность лактазы или нарушение всасывания глюкозы и галактозы (препарат содержит лактозу 135 мг или 189 мг соответственно суточной дозе препарата Спрайсел®, в 100 мг или 140 мг), одновременное применение с субстратами изофермента CYP3A4, одновременное применение с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Пациентам во время лечения и как минимум в течение 3 месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила во время лечения препаратом Спрайсел®, а также если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода. По результатам постмаркетинговых исследований отмечено, что применение препарата Спрайсел® во время беременности может приводить к самопроизвольному аборту, а также вызывать аномалии развития плода и новорожденных.

Неизвестно, проникает ли дазатиниб в грудное молоко. На время лечения препаратом Спрайсел® кормление грудью следует прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Таблетки следует принимать внутрь целиком; независимо от приема пищи. Нельзя запивать препарат Спрайсел® соком грейпфрута или одновременно употреблять грейпфрут.

Рекомендуемые начальные дозы препарата Спрайсел® у взрослых:

- 100 мг один раз в день (утром или вечером) в хронической фазе ХМЛ;
- 140 мг один раз в день (утром или вечером) в остальных случаях.

Рекомендуемые начальные дозы препарата Спрайсел® у детей по показаниям ХМЛ Ph^+ в хронической фазе или **впервые выявленный ОЛЛ Ph^+:**

Назначение дозы препарата осуществляется на основании веса ребенка, один раз в день (утром или вечером). Перерасчет дозы должен проводиться каждые 3 месяца, при необходимости - чаще.

- 40 мг при весе от 10 кг до менее чем 20 кг
- 60 мг при весе от 20 кг до менее чем 30 кг
- 70 мг при весе от 30 кг до менее чем 45 кг
- 100 мг при весе минимум от 45 кг

Препарат не рекомендован детям с массой тела менее 10 кг.

Длительность лечения:

В клинических исследованиях лечение взрослых пациентов с ХМЛ Ph^+, ХМЛ в фазе акселерации, миелобластного либо лимфобластного криза (поздняя фаза заболевания) или ОЛЛ Ph^+ и педиатрических больных с ХМЛ Ph^+ препаратом Спрайсел® продолжалось до прогрессирования заболевания или непереносимости лекарственного препарата. Последствия отмены терапии с точки зрения долгосрочного прогноза заболевания после достижения цитогенетического или молекулярного ответа (в том числе полного цитогенетического ответа (ПЦО), большого молекулярного ответа (БМО)) не изучались.

В клинических исследованиях у педиатрических больных с ОЛЛ Ph^+ препарат Спрайсел® назначали в постоянном режиме в добавлении к последовательным циклам основной

химиотерапии на протяжении не более 2 лет. В случае последующей пересадки стволовых клеток препарат Спрайсел®. можно применять еще в течение 1 года после трансплантации.

Увеличение или уменьшение дозы может быть рекомендовано с учетом клинического ответа и переносимости препарата пациентом.

Повышение дозы у взрослых:

В случае отсутствия гематологического или цитогенетического ответа при рекомендуемой начальной дозе возможно увеличение дозы препарата Спрайсел®. до:

- 140 мг один раз в день при хронической фазе ХМЛ и ОЛЛ Ph^+.
- 180 мг один раз в день при поздних фазах ХМЛ (фаза акселерации или бластного криза) или ОЛЛ Ph^+.

Повышение дозы у детей:

В случае отсутствия гематологического, цитогенетического или молекулярного ответа при рекомендуемой начальной дозе у пациентов с ХМЛ Ph^+ в хронической фазе при переносимости терапии возможно увеличение дозы препарата Спрайсел®. до:

- 50 мг при весе от 10 кг до менее чем 20 кг
- 70 мг при весе от 20 кг до менее чем 30 кг
- 90 мг при весе от 30 кг до менее чем 45 кг
- 120 мг при весе минимум от 45 кг.

Не рекомендуется повышение дозы пациентам детского возраста с ОЛЛ Ph^+, так как дазатиниб применяется совместно с курсами химиотерапии.

Коррекция дозы вследствие побочных эффектов:

Миелосупрессия взрослые/дети.

При миелосупрессии следует уменьшить дозу, прервать терапию или отменить ее. В случае необходимости следует провести трансфузию тромбоцитарной или эритроцитарной массы. При устойчивой миелосупрессии возможно применение гемопоэтических факторов роста.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у взрослых.

Хроническая фаза ХМЛ (начальная доза 100 мг один раз в день)

При абсолютном числе нейтрофилов < 0,5 х 10^9/л или числе тромбоцитов < 50 х 10^9/л:

1. Сделать перерыв в лечении препаратом Спрайсел®. до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1,0 х 10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 50 х 10^9/л.

2. Возобновить терапию в прежней дозе.

3. При количестве тромбоцитов менее 25 х 10^9/л или абсолютном числе нейтрофилов менее 0,5х10^9/л, наблюдающихся более 7 дней - сделать перерыв в лечении и после достижения исходных показателей, терапию возобновить в сниженной дозе 80 мг 1 раз в день (второй эпизод). Для пациентов с вновь выявленным хроническим миелолейкозом в хронической фазе при наступлении третьего эпизода тромбоцито/нейтропении снижают дозу до 50 мг 1 раз в день. При

наступлении третьего эпизода тромбоцито/нейтропении у пациентов с другими фазами миелолейкоза и наличии устойчивости к предшествующей терапии другими препаратами (включая иматиниб) или ее непереносимости прекращают лечение препаратом Спрайсел®.

ХМЛ (в фазе акселерации или бластного криза) и ОЛЛ Ph^+ (начальная доза 140 мг 1 раз в день).

При абсолютном числе нейтрофилов < 0,5 х 10^9/л или числе тромбоцитов < 10 х 10^9/л:

1. Установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).

2. Если цитопения не связана с лейкозом, лечение следует прервать до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1,0 х 10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 20 х 10^9/л и возобновить терапию в прежней дозе.

3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении и возобновить терапию в сниженной дозе 100 мг 1 раз в день (второй эпизод) или 80 мг 1 раз в день (третий эпизод).

4. Если возникшая цитопения связана с лейкозом, следует рассмотреть вопрос об увеличении дозы до 180 мг 1 раз в день.

При развитии тяжелых негематологических побочных эффектов II степени и выше лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у детей при ХМЛ Ph^+ в хронической фазе.

1. Если цитопения сохраняется более 3 недель следует установить, обусловлена ли цитопения лейкозом (аспирация или биопсия костного мозга).

2. Если цитопения не связана с лейкозом, сделать перерыв в лечении препаратом Спрайсел® до достижения абсолютного числа нейтрофилов ≥ 1,0 х 10^9/л и числа тромбоцитов ≥ 75 х 10^9/л. Возобновить терапию в прежней или сниженной дозе.

3. В случае рецидива цитопении следует снова убедиться в природе цитопении (аспирация или биопсия костного мозга) и возобновить терапию в сниженной дозе.

Рекомендованная схема снижения максимальной суточной дозы при ХМЛ Ph^+ в хронической фазе у детей:

Исходная доза	Первичное снижение дозы	Повторное снижение дозы
40 мг	20 мг	-
60 мг	40 мг	20 мг
70 мг	60 мг	50 мг
100 мг	80 мг	70 мг

В случае появления нейтропении третьей степени и выше (или ее повторного возникновения) лечение препаратом Спрайсел®. должно быть приостановлено и может быть впоследствии возобновлено в сниженной дозе.

Временное уменьшение дозы при промежуточных степенях цитопении может использоваться для уменьшения симптомов или улучшения состояния.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении у детей с ОЛЛ Ph^+.

При возникновении гематологических побочных явлений 1-4 класса у пациентов детского возраста с ОЛЛ Ph^+. коррекция дозы не рекомендуется. В случае, если нейтропения и/или цитопения приводят к задержке следующего блока терапии более чем на 14 дней, лечение дазатинибом следует прервать и возобновить со следующего блока терапии в той же дозе. Если нейтропения и / или тромбоцитопения сохраняются, а следующий блок лечения задерживается еще на 7 дней, необходимо провести оценку состояния костного мозга для оценки наполнения клетками и процентного содержания бластных клеток. Если содержание клеток менее 10%, следует приостановить лечение дазатинибом до тех пор, пока абсолютное число нейтрофилов не достигнет значения > 500 / мкл, после чего терапию возобновляют в стандартной дозе. Если содержание клеток более 10 %, можно рассмотреть возможность продолжения лечения.

Негематологические побочные эффекты.

При развитии умеренных негематологических побочных реакций (2 степени) лечение следует приостановить до тех пор, пока реакция не разрешится или не вернется к исходному уровню. Лечение возобновляют в прежней дозе, если это первый случай побочной реакции, после повторных случаев рекомендуется снижение дозы дазатиниба.

При развитии тяжелых негематологических побочных эффектов (3 или 4 степени) лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента. Лечение можно возобновить в сниженной дозе.

У взрослых пациентов с ХМЛ дозу рекомендуется снизить со 100 мг 1 раз в сутки до 80 мг 1 раз в сутки, а при необходимости дополнительно с 80 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+., получающих 140 мг 1 раз в сутки, рекомендуется снижение дозы до 100 мг 1 раз в сутки и далее, если потребуется - со 100 мг 1 раз в сутки до 50 мг 1 раз в сутки.

У пациентов детского возраста с ХМЛ Ph^+. в хронической фазе с негематологическими побочными реакциями снижение дозы должно проводиться аналогично рекомендациям, приведенным выше для снижения дозы при гематологических побочных реакциях.

При появлении негематологических побочных реакций у детей с ОЛЛ Ph^+. следует снижать дозу на один уровень в соответствии с рекомендациями по снижению дозы для гематологических побочных реакций (описаны выше). За исключением нарушений функции печени в случае негематологических неблагоприятных реакций ≥ 3-й степени тяжести у детей с ОЛЛ Ph^+ лечение

должно быть приостановлено, и может быть возобновлено в сниженной дозе после уменьшения тяжести неблагоприятных реакций до ≤ 1-й степени. Если концентрация прямого билирубина более чем в 5 раз выше верхней границы нормы (ВГН), терапию отменяют до тех пор, пока этот показатель не вернется к исходному уровню или тяжесть неблагоприятной реакции не уменьшится до ≤ 1-й степени. При повышении активности АСТ/АЛТ более ВГН в 15 раз также необходима приостановка терапии до возвращения к исходным значениям или снижения тяжести неблагоприятной реакции до <1-й степени. При рецидиве подобных нарушений функции печени после возобновления терапии дазатинибом дозу препарата следует снизить.

Плевральный выпот

В случае диагностики плеврального выпота лечение дазатинибом следует прервать до обследования пациента и исчезновения симптомов или возвращения степени их выраженности к исходному уровню. Если эпизод не купируется в течение примерно одной недели, то следует рассмотреть применение диуретиков или кортикостероидов, или обеих групп препаратов одновременно. После разрешения первого эпизода следует рассмотреть вопрос о возобновлении терапии дазатинибом в ранее применявшейся дозе. После разрешения последующих эпизодов, дазатиниб следует применять в уменьшенных дозах. После разрешения тяжелого (степени 3 или 4) эпизода, при необходимости лечение можно возобновить в уменьшенной дозе в зависимости от начальной тяжести нежелательной реакции.

Коррекция дозы при сопутствующем использовании ингибиторов изофермента CYP3A4.

Следует избегать совместного применения сильных ингибиторов изофермента CYP3A4 и сока грейпфрута с препаратом Спрайсел®, по возможности выбирать альтернативную терапию с минимальным снижением активности изофермента CYP3A4. Если необходимо сопутствующее использование дазатиниба и ингибиторов следует рассмотреть уменьшение дозы:

- 40 мг при суточной дозе 140 мг;
- 20 мг при суточной дозе 100 мг;
- 20 мг при суточной дозе 70 мг.

При использовании доз 60 мг или 40 мг, следует рассмотреть возможность приостановления лечения препаратом Спрайсел® до прекращения терапии с использованием ингибиторов изофермента CYP3A4. Возобновление терапии возможно через неделю после прекращения использования ингибиторов.

Предполагается, что снижение дозы будет доводить площадь кривой "концентрация-время" (AUC) до значений, наблюдаемых без ингибиторов CYP3A4, однако клинические данные с подобной коррекцией дозы отсутствуют. В случае непереносимости сниженной дозы, следует прекратить применение ингибиторов CYP3A4 или приостановить использование дазатиниба до прекращения применения ингибиторов. Возобновление приема дазатиниба возможно через неделю после прекращения приема ингибиторов.

Применение при нарушении функции почек

Почечный клиренс дазатиниба и его метаболитов составляет < 4%, поэтому коррекции дозы при нарушенной функции почек не требуется.

Применение при нарушении функции печени

Дазатиниб метаболизируется главным образом печенью, поэтому препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с нарушением функции печени умеренной и тяжелой степени.

Применение у пациентов пожилого возраста

Клинически значимых различий в фармакокинетике у пожилых пациентов не выявлено, поэтому коррекция дозы не требуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Взрослые и дети при монотерапии препаратом Спрайсел®:

У большинства взрослых пациентов побочные явления были преходящими, лечение препаратом Спрайсел® было прекращено из-за побочных реакций у 12 % пациентов с впервые выявленной хронической фазой ХМЛ Ph^+, а также у 15 % пациентов в хронической фазе ХМЛ с резистентностью к иматинибу или его непереносимостью, у 16 % - в фазе акселерации ХМЛ, у 15 % - в фазе миелоидного бластного криза ХМЛ, а также у 8 % пациентов с ОЛЛ Ph^+.

Среди детей с хронической фазой ХМЛ Ph^+ в виду серьезных побочных реакций терапия препаратом Спрайсел® была прекращена у 1,5% пациентов.

Профиль безопасности применения препарата Спрайсел® у детей с ХМЛ Ph^+ в хронической фазе в целом соответствовал данным на взрослых пациентах, за исключением отсутствия случаев легочной гипертензии, перикардиального выпота, плеврального выпота, отека легких.

Частота возникновения побочных эффектов приведена в соответствии со шкалой: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, <1/10), нечасто (≥ 1/1000, <1/100), редко (≥ 1/10000, <1/1000).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень часто: инфекции (в том числе бактериальные, вирусные, грибковые).

Часто: пневмония (в том числе бактериальная, вирусная и грибковая), инфекции верхних дыхательных путей, герпетические инфекции, энтероколит, сепсис (в том числе нечасто - с летальным исходом).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Очень часто: миелосупрессия (включая анемию, нейтропению, тромбоцитопению).

Часто: фебрильная нейтропения.

Нечасто: лимфаденопатия, лимфопения.

Редко: эритробластопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Нечасто: реакции гиперчувствительности (в том числе узловатая эритема).

Редко: анафилактический шок.

Нарушения со стороны эндокринной системы:

Нечасто: гипотиреоз.

Редко: гипертиреоз, тиреоидит.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Часто: нарушения аппетита (включая снижение аппетита, раннее насыщение, повышение аппетита), гиперурикемия.

Нечасто: гипоальбуминемия, синдром лизиса опухоли, обезвоживание, гиперхолестеринемия

Редко: сахарный диабет.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: бессонница, депрессия, нейропатия (включая периферическую нейропатию), головокружение, извращение вкуса, сонливость.

Нечасто: беспокойство, эмоциональная лабильность, психоз, снижение либидо, кровоизлияния (такие как внутримозговая гематома, внутримозговое кровоизлияние, эпидуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, геморрагический инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, субдуральная гематома, субдуральное кровоизлияние), тремор, обморок, амнезия, нарушение равновесия.

Редко: судороги, нарушение мозгового кровообращения (инсульт), транзиторная ишемическая атака, воспаление зрительного нерва, паралич VII пары черепно-мозговых нервов (лицевого нерва), атаксия, деменция.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: зрительные расстройства (нечеткость, расплывчатость, снижение остроты зрения), сухость глаз, кровоизлияния в склеру глаза, конъюнктивальные кровоизлияния.

Нечасто: конъюнктивит, нарушения зрения, светобоязнь, слезотечение.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Часто: шум в ушах.

Нечасто: вертиго, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца:

Часто: перикардиальный выпот, аритмия (включая тахикардию), нарушения функции сердца (включая желудочковую дисфункцию, сердечную недостаточность, застойную сердечную недостаточность, кардиомиопатию, застойную кардиомиопатию, диастолическую дисфункцию, уменьшение фракции выброса, желудочковую недостаточность), учащенное сердцебиение, повышение активности мозгового натрийуретического пептида, дисфункция правого желудочка, желудочковая гипокинезия.

Нечасто: удлинение интервала Q-T на ЭКГ, стенокардия, кардиомегалия, перикардит, желудочковая аритмия (включая желудочковую тахикардию), инфаркт миокарда (в том числе с летальным исходом), изменения зубца Т, повышение активности тропонина.

Редко: миокардит, острый коронарный синдром, остановка сердца, удлинение интервала P-R, ишемическая болезнь сердца, плевроперикардит.

Нарушения со стороны сосудов:

Очень часто: кровотечения (такие как носовые кровотечения, кровоточивость десен, гематомы, петехии, пурпура), кроме желудочно-кишечных кровотечений и кровоизлияний в центральной нервной системе.

Часто: «приливы», повышение артериального давления.

Нечасто: снижение артериального давления, тромбофлебит, тромбоз.

Редко: «легочное сердце», острый коронарный синдром, «мраморность кожи», тромбоз глубоких вен, эмболия.

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

Очень часто: плевральный выпот, одышка.

Часто: легочные инфильтраты, отек легких, пневмонит, лёгочная гипертензия, кашель.

Нечасто: бронхиальная астма, бронхоспазм, легочная артериальная гипертензия, дисфония.

Редко: острый респираторный дистресс-синдром, легочная эмболия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Очень часто: диарея, тошнота, рвота, боли в животе.

Часто: воспаление слизистых оболочек (включая мукозит/стоматит), желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, вздутие живота, запоры, гастрит, поражения мягких тканей полости рта (включая сухость во рту, хейлит, пузырьковые высыпания на губах, сухость губ, язвы на губах, эрозии слизистой оболочки полости рта), колит (включая нейтропенический колит).

Нечасто: дисфагия, асцит, анальные трещины, изъязвления верхних отделов желудочно-кишечного тракта, панкреатит, эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Редко: желудочно-кишечная энтеропатия с потерей белка, кишечная непроходимость, острый панкреатит, анальный свищ.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: холестаз, холецистит, гепатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Очень часто: кожная сыпь (включая лекарственную сыпь, эритему, мультиформную эритему, эритроз, папулезную сыпь, пятнисто-папулезная сыпь, пустулезную сыпь, шелушение кожи, везикулярную сыпь, макулопустулезную сыпь, эксфолиативную сыпь, генерализованную эритему, генитальную сыпь, тепловую сыпь, белые угри, потницу, пустулезный псориаз, сыпь, эритематозную сыпь, фолликулярную сыпь, генерализованную сыпь, макулярную сыпь,

зудящую сыпь, раздражение кожи, токсическую кожную сыпь, везикулезную уртикарную сыпь, васкулитную сыпь).

Часто: зуд, угревая сыпь, алопеция, сухость кожи, гипергидроз, крапивница, дерматит (включая экзему).

Нечасто: кожные язвы, буллезный дерматоз, нарушения пигментации, поражения ногтей, фотосенсибилизация, панникулит, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, изменения волосяного покрова, нейтрофильный дерматоз.

Редко: лейкоцитокластический васкулит, фиброз кожи.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Очень часто: костно-мышечная боль.

Часто: артралгия, мышечная слабость, миалгия, костно-мышечная скованность, мышечные спазмы.

Нечасто: рабдомиолиз, миозит, тендинит, остеонекроз, артрит.

Редко: замедленная инволюция эпифиза, задержка роста (частота данных побочных эффектов в исследованиях у детей отмечена как «часто»).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: почечная недостаточность, учащенное мочеиспускание, протеинурия, гематурия.

Редко: нарушение функции почек.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния:

Редко: самопроизвольный аборт.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:

Нечасто: гинекомастия, нарушения менструального цикла, вагинальные кровотечения, маточные кровотечения.

Прочие:

Очень часто: периферические отеки (включая локализованные отеки подкожной клетчатки различной локализации, гравитационные отеки), отек лица (включая отек языка, отек губ, отек области рта, отек конъюнктивы, отек в области глаза и век, отек орбитальной клетчатки, периорбитальные отеки, макулярные отеки, отечность лица), повышенная утомляемость, повышение температуры тела.

Часто: генерализованные отеки (включая задержку жидкости, отек желудочно-кишечного тракта, генерализованный отек, периферический отек, отек, отек, обусловленный сердечной недостаточностью, паранефральный выпот, постпроцедурный отек, висцеральный отек), астения, боль, боль в груди, озноб, снижение или увеличение массы тела, спутанность сознания.

Нечасто: недомогание, повышение активности креатинфосфокиназы, повышение активности гамма-глютамилтранспептидазы, прочие поверхностные отеки (включая отечность половых

органов, отек в месте разреза кожи, отек половых органов, отечность полового члена, отек полового члена, отек мошонки, отечность кожи, отечность яичек, вульвовагинальную отечность).

Редко: нарушение походки.

Кроме того, при применении препарата получена информация о следующих явлениях, частота которых не установлена, и/или связь их с применением препарата не доказана:

Инфекционные и паразитарные заболевания: реактивация вируса гепатита В.

Нарушения со стороны сердца: фибрилляция предсердий/трепетание предсердий.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальные заболевания легких, пневмония.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: желудочно-кишечное кровотечение с летальным исходом.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нефротический синдром.

Нарушения со стороны сосудов: тромботическая микроангиопатия (ТМА).

Лабораторные и инструментальные данные:

- Тромбоцитопения, анемия и нейтропения 3 или 4 степени, особенно у пациентов с поздними фазами ХМЛ или острым ОЛЛ Ph^+;
- Гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия;
- Повышение активности печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ));
- Повышение концентрации билирубина и/или креатинина в сыворотке крови;
- Наиболее частыми побочными эффектами при применении препарата Спрайсел® у пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph^+ в хронической фазе являются задержка жидкости и диарея, а у пациентов с резистентностью или непереносимостью иматиниба - задержка жидкости и диарея, головная боль, одышка, сыпь, усталость, тошнота, кровоизлияния (такие как желудочно-кишечные кровотечения и другие).

Изменения лабораторных показателей у детей соответствовало изменениям этих показателей у взрослых пациентов.

Дети с ОЛЛ $Ph^\pm$ при использовании препарата Спрайсел® в комбинации с химиотерапией.

Побочные реакции, описанные в двух педиатрических исследованиях, в которых препарат Спрайсел® применялся в сочетании с химиотерапией, соответствовали известному профилю безопасности дазатиниба у взрослых и ожидаемому эффекту от химиотерапии, за исключением меньшей встречаемости плеврального выпота у детей по сравнению со взрослыми.

В детском исследовании острого лимфобластного лейкоза показатели лабораторных отклонений соответствовали известному профилю безопасности для лабораторных параметров у взрослых пациентов с острым лимфобластным лейкозом, получавших фоновый курс химиотерапии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Передозировка препарата Спрайсел®. зарегистрирована у двух пациентов, принимавших в течение 1 недели по 280 мг препарата в день, что привело к значительному снижению числа тромбоцитов. В случае передозировки требуется тщательное наблюдение за пациентами с целью контроля степени миелосупрессии; при необходимости - симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Препараты, которые могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: дазатиниб является субстратом изофермента CYP3A4. Ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, ритонавир, атазанавир, индинавир, нелфинавир, саквинавир, телитромицин, грейпфрутовый сок) могут повышать концентрацию дазатиниба в плазме крови, поэтому следует избегать их совместного применения с дазатинибом. Пациенты, у которых не удается избежать системного приема мощного ингибитора изофермента CYP3A4, должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления признаков токсичности.

Препараты, которые могут понижать концентрацию дазатиниба в плазме крови.

Индукторы изофермента CYP3A4: индукторы изофермента CYP3A4 могут снижать концентрацию дазатиниба в плазме.

Следует избегать совместного применения мощных индукторов изофермента CYP3A4 с дазатинибом. Пациентам, принимающим индукторы изофермента CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или препараты зверобоя продырявленного (Hypericum perforatum), вместо этих препаратов следует назначать препараты, не обладающие (или обладающие в минимальной степени) способностью индуцировать этот изофермент.

Антациды (препараты, содержащие алюминия гидроксид /магния гидроксид): если антациды необходимы, рекомендуется их принимать не менее чем за 2 часа до или через 2 часа после приема дазатиниба.

Блокаторы Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы: длительное подавление секреции кислоты желудочного сока блокаторами Н2-гистаминовых рецепторов и ингибиторами протонной помпы (например, фамотидином и омепразолом) может приводить к снижению концентрации дазатиниба.

Совместное применение этих препаратов и дазатиниба не рекомендуется. В качестве их альтернативы можно использовать антациды (за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Спрайсел®).

Влияние дазатиниба на другие лекарственные препараты.

Субстраты изофермента CYP3A4: дазатиниб является ингибитором изофермента CYP3A4, поэтому его совместное применение с субстратами изофермента CYP3A4 может усилить действие данного субстрата. Субстраты изофермента CYP3A4 с узким терапевтическим диапазоном, такие как алфентанил, астемизол, терфенадин, цизаприд, циклоспорин, фентанил, пимозид, хинидин, сиролимус, такролимус и алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин) следует использовать с осторожностью у пациентов, получающих дазатиниб.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Миелосупрессия.

При лечении препаратом Спрайсел®. могут возникать тяжелые тромбоцитопения, анемия и нейтропения. Чаще они регистрируются у пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+., чем у пациентов с хронической фазой ХМЛ.

При монотерапии дазатинибом взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+. полный клинический анализ крови необходимо проводить еженедельно на протяжении первых 2 мес, а далее ежемесячно или по клиническим показаниям.

У взрослых пациентов и детей с ХМЛ Ph^+. в хронической фазе полный клинический анализ крови следует проводить каждые две недели первые 12 недель лечения, затем каждые 3 месяца или по клиническим показаниям. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+. при монотерапии дазатинибом анализ крови следует повторять еженедельно первые два месяца лечения, затем - ежемесячно или по клиническим показаниям. При лечении детей с ОЛЛ Ph^+. комбинацией дазатиниба и химиотерапии полный клинический анализ крови следует проводить перед началом каждого блока химиотерапии и по клиническим показаниям. Во время курсов химиотерапии анализ крови необходимо повторять каждые два дня до восстановления показателей. Угнетение костного мозга обычно обратимо и проходит при временной отмене или снижении дозы препарата Спрайсел®.

Кровотечения.

У пациентов с хронической фазой ХМЛ, получавших препарат Спрайсел®. случались кровоизлияния 3 или 4 степени. У пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+. были отмечены случаи тяжелых кровоизлияний в центральную нервную систему (в том числе фатальный). Тяжелые желудочно-кишечные кровотечения 3 или 4 степени отмечены у 4% пациентов с поздними фазами ХМЛ. При тяжелых желудочно-кишечных кровотечениях временно приостанавливают терапию и применяют гемотрансфузию. Другие тяжелые кровотечения зарегистрированы у 2% пациентов. Большинство случаев кровотечений связаны с тяжелой тромбоцитопенией. Препараты, ингибирующие функции тромбоцитов, и антикоагулянты следует принимать с осторожностью.

Задержка жидкости.

При приеме препарата Спрайсел®, может наблюдаться задержка жидкости. Среди взрослых пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph^+, задержка жидкости тяжелой степени наблюдалась у 5 % пациентов.

У взрослых с впервые выявленным ХМЛ Ph^+, при резистентности к иматинибу или его непереносимостью задержка жидкости тяжелой степени (3 и 4) была зарегистрирована у 6%. У взрослых пациентов с поздними фазами ХМЛ или ОЛЛ Ph^+, задержка жидкости тяжелой степени наблюдалась в 8% случаев, включая выраженный плевральный и перикардиальный выпот у 7% и 1% пациентов, соответственно. Выраженный асцит и генерализованный отек развились у менее 1% пациентов с резистентностью к иматинибу. У 1% пациентов с резистентностью к иматинибу зарегистрирован тяжелый отек легких.

При появлении одышки, боли в грудной клетке или сухого кашля необходим рентгенологический контроль органов грудной клетки. Задержка жидкости обычно купируется при применении поддерживающей терапии с включением диуретиков или короткого курса глюкокортикостероидов. При выраженном плевральном выпоте требовались оксигенотерапия и торакоцентез. Задержка жидкости наблюдалась чаще у пациентов, принимающих препарат два раза в сутки.

Такие побочные эффекты как задержка жидкости, одышка, быстрая утомляемость, плевральный выпот, кашель, кровотечения в нижних отделах желудочно-кишечного тракта, нарушения аппетита, вздутие живота, головокружение, перикардиальный выпот, застойная сердечная недостаточность, снижение веса, чаще встречаются у пациентов старше 65 лет, поэтому следует обеспечить тщательное наблюдение за пациентами данной возрастной группы.

Удлинение интервала Q-T.

Удлинение Q-T интервала наблюдалось менее чем у 1 % пациентов с впервые выявленным ХМЛ Ph^+, в хронической фазе, получавших препарат Спрайсел®, при этом удлинение составило в среднем 3,0 мс. Удлинение Q-T интервала при лечении препаратом Спрайсел® наблюдалось у более чем 1% пациентов с резистентностью или непереносимостью терапии иматинибом. Дазатиниб следует использовать с осторожностью у пациентов с удлиненным Q-T интервалом или с риском его удлинения (гипокалиемия, гипомагниемия, врожденный синдром удлиненного Q-T интервала, терапия антиаритмическими и другими препаратами, способными удлинять Q-T интервал, предшествующая терапия высокими дозами антрациклинов). До назначения препарата Спрайсел® следует провести коррекцию гипокалиемии и гипомагниемии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы.

У пациентов с заболеваниями сердца в анамнезе или риском их развития среди побочных реакций чаще, чем у других групп, обнаруживались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы (застойная сердечная недостаточность/ сердечная дисфункция, перикардиальный выпот, аритмия, ощущение сердцебиения, удлинение интервала Q-T, инфаркт миокарда (в т.ч. с

летальным исходом). Ввиду этого у данной группы пациентов необходимо тщательно контролировать параметры сердечной деятельности с целью выявления и, при необходимости, коррекции возможных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (боль в груди, затрудненное дыхание, потоотделение). При развитии нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы лечение препаратом следует приостановить. Возобновление лечения возможно после выполнения функциональной оценки: исходная доза при слабых/умеренных нежелательных реакциях (≤ степень 2), снижение дозы при тяжелых нежелательных реакциях (≥ степень 3).

Легочная артериальная гипертензия.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), подтвержденная при помощи катетеризации правых отделов сердца, может наблюдаться как в ходе лечения препаратом Спрайсел®, так и по прошествии года и более после его окончания, часто на фоне сопутствующих заболеваний и одновременного приема других лекарственных препаратов. До начала лечения препаратом Спрайсел® следует провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов заболеваний сердца и легких. Если в ходе лечения препаратом Спрайсел® у пациента отмечаются одышка или усталость, необходимо исключить наиболее типичную этиологию, включая плевральный выпот, отек легких, анемию и наличие инфильтрата в легких. При этом необходимо учитывать рекомендации, данные в разделе «Способ применения и дозы» для случаев развития негематологических побочных реакций: при развитии тяжелых негематологических побочных эффектов лечение приостанавливают до исчезновения симптоматики побочного эффекта или до улучшения состояния пациента.

Если в процессе обследования пациента не был поставлен другой диагноз, следует принять к рассмотрению диагноз ЛАГ. В случае подтверждения ЛАГ у пациента лечение препаратом Спрайсел® прекращают без последующего возобновления, обеспечив последующий контроль состояния пациента в соответствии со стандартными рекомендациями.

Реактивация вируса гепатита В.

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL связывают с реактивацией вируса гепатита В (ВГВ), единичные случаи описаны для препарата Спрайсел®. В некоторых случаях реактивация ВГВ при применении других ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL приводила к развитию острой печеночной недостаточности или фульминантного гепатита, а в последующем - к пересадке печени или летальному исходу.

Перед началом терапии препаратом Спрайсел® должен проводиться скрининг на наличие ВГВ. Для пациентов, имеющих положительные серологические пробы, рекомендуется консультация специалиста, имеющего опыт лечения ВГВ. У пациентов-носителей ВГВ, нуждающихся в лечении ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, необходимо контролировать клинические и лабораторные показатели активации ВГВ на протяжении терапии и несколько месяцев после ее

окончания. Для пациентов с реактивированным ВГВ на фоне применения препарата Спрайсел®, показана немедленная консультация со специалистом по лечению ВГВ.

Синдром лизиса опухоли

Были зарегистрированы случаи развития синдрома лизиса опухоли у пациентов с резистентностью к предшествующей терапии иматинибом, преимущественно на поздних стадиях заболевания. Вследствие возможности развития синдрома лизиса опухоли перед началом лечения препаратом Спрайсел®, необходимо поддерживать адекватный уровень гидратации, проводить коррекцию уровня мочевой кислоты и контролировать содержание электролитов в плазме крови. Пациенты на поздних стадиях заболевания и/или с высокой опухолевой нагрузкой находятся в группе высокого риска, по этой причине они нуждаются в более частом обследовании.

Влияние на рост и развитие детей и подростков.

В клинических исследованиях при лечении детей с впервые выявленной хронической фазой ХМЛ Ph^+, или при резистентности/непереносимости иматиниба по меньшей мере через два года после окончания лечения у 4,6 % пациентов наблюдались побочные явления, связанные с ростом и развитием костей (включая случаи замедления инволюции эпифиза, остеопении, замедления роста, гинекомастии). Интерпретация результатов затруднена в виду контекста хронического заболевания и подлежит долгосрочным наблюдениям. В исследованиях при лечении педиатрических пациентов с ОЛЛ Ph^+, дазатинибом в комбинации с химиотерапией максимум 2 года спустя после лечения отмечен случай побочных явлений, связанных с нарушениями роста и развития костей.

Прочие.

При повышении уровня трансаминаз или билирубина следует уменьшить дозу препарата или приостановить его прием.

При развитии гипокальциемии состояние корректируется приемом внутрь препаратов кальция.

Во время лечения и в течение минимум 3 месяцев после и мужчинам, и женщинам необходимо использовать надежные методы контрацепции. Если во время лечения препаратом Спрайсел®, наступила беременность, или если стало известно, что препарат использовался во время беременности, следует немедленно проинформировать пациентку о возможном риске для плода.

При приеме препарата Спрайсел®, были отмечены индивидуальные случаи возникновения тяжелых побочных реакций, поражающих кожу и слизистые оболочки, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и многоформной эритемы. В случае появления таких побочных эффектов в виду приема препарата, лечение препаратом Спрайсел®, необходимо прекратить.

Содержание лактозы.

Препарат Спрайсел®, содержит лактозу: в суточной дозе 100 мг - 135 мг лактозы и в суточной дозе 140 мг - 189 мг лактозы.

Влияние лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, такие как головокружение и нарушения зрения, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

ВНИМАНИЕ: В упаковку препарата помещен контейнер с осушителем с нанесенной предупредительной маркировкой. Осушитель предназначен для защиты препарата от влаги. Контейнер с осушителем не вскрывать; содержимое контейнера не принимать внутрь!

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 50 мг, 70 мг, 100 мг.

Для дозировки 20 мг, 50 мг и 70 мг

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокого давления с крышкой, недоступной для открывания детьми.

Внутрь флакона помещают контейнер с осушителем (силикагель) с нанесенной предупредительной маркировкой.

Горлышко флакона закрывают ватным тампоном и запаивают алюминиевой фольгой, на которую нанесено изображение товарного знака « » .

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Для дозировки 100 мг

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокого давления с крышкой, недоступной для открывания детьми.

Внутрь флакона помещают контейнер с осушителем (силикагель) с нанесенной предупредительной маркировкой.

Горлышко флакона запаивают алюминиевой фольгой, на которую нанесено изображение товарного знака « » .

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 15 до 30 °С.

ХРАНИТЬ В НЕДОСТУПНОМ ДЛЯ ДЕТЕЙ МЕСТЕ!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США

430, Восток 29-ая улица, 14-й этаж, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США

Bristol-Myers Squibb Company, USA

430 East 29th street, 14th floor, New York, New York, USA

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)

АстраЗенека Фармасьютикалз ЛП, США

4601 Хайвэй, 62 Ист, Маунт Вернон, Индиана 47620, США

AstraZeneca Pharmaceuticals LP, USA

4601 Highway, 62 East, Mount Vernon, Indiana 47620, USA

информация указывается только при упаковке на предприятии Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л.:

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия

Локалита Фонтана дель Черазо, 03012, Ананьи (ФР), Италия

Bristol-Myers Squibb S.r.L., Italy

Localita Fontana del Ceraso, 03012 Anagni (FR), Italy

ИЛИ

информация указывается только при упаковке на предприятии АО «ОРТАТ»:

УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА), ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Акционерное общество «ОРТАТ» (АО «ОРТАТ»), Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,

тел./факс +7 (4942) 650-806

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Бристол-Майерс Сквибб»,

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, дом 9, этаж 9, пом. II, комн. 8-11, 13-16
Тел. (495) 755-92-67, факс (495) 755-92-62

Менеджер отдела регистрации и качества Н.А. Кузнецова
ООО «Бристол-Майерс Сквибб»

