

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от 30.12.2022г.
№ N059401

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

▼ Лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу, который способствует быстрому выявлению новых сведений о безопасности. Это позволит в короткий срок выявить новую информацию о безопасности. Обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

Торговое наименование

ИММУТИН®

Международное непатентованное название

Иматиниб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 100 мг, 200 мг, 400 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназа ингибиторы. Тирозинкиназы BCR-ABL ингибиторы.
Иматиниб.

Код АТХ L01EA01

Показания к применению

- впервые диагностированный хронический миелолейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (bcr-abl) (Ph+) у взрослых и детей, у которых трансплантация костного мозга не рассматривается в качестве первой линии терапии.

- Ph⁺ хронический миелолейкоз у детей и взрослых в хронической фазе после неэффективности терапии интерфероном-альфа, а также в фазе акселерации или бластного криза
- впервые диагностированный острый лимфобластный лейкоз с положительной филадельфийской хромосомой (Ph⁺ ОЛЛ) у взрослых пациентов и детей, в составе химиотерапии
- рецидивирующий или рефрактерный Ph⁺ ОЛЛ у взрослых пациентов, в качестве монотерапии
- миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания (МДС/МПЗ) у взрослых пациентов, связанные с активацией рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR)
- взрослые пациенты с выраженным гиперэозинофильным синдромом и/или хроническим эозинофильным лейкозом у взрослых (ГЭС/ХЭЛ) с мутацией FIP1L1-PDGFR;

Влияние иматиниба на результат трансплантации костного мозга не установлено.

ИММУТИН® показан при:

- лечение взрослых пациентов с Kit (CD117) положительными неоперабельными и/или метастатическими злокачественными стромальными опухолями желудочно-кишечного тракта (ГИСО).
- адъювантная терапия после выполнения резекции Kit (CD117) - позитивной стромальной опухоли ЖКТ (ГИСО) у взрослых с высоким риском рецидива. Пациентам с низким или очень низким риском рецидива не следует назначать адъювантное лечение.
- лечение взрослых пациентов с неоперабельной бугорковой дерматофибросаркомой (БДФС) и лечение взрослых пациентов с рецидивирующей и/или метастатической БДФС, которым не показано хирургическое вмешательство.

У взрослых пациентов и детей эффективность иматиниба основана на общих показателях гематологического и цитогенетического ответа и выживаемости без прогрессирования при ХМЛ, на показателях гематологического и цитогенетического ответа при Ph⁺ ОЛЛ, МДС/МПЗ. На показателях гематологического ответа при ГЭС/ХЭЛ и на объективных показателях ответа у взрослых пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО и БДФС, а также на выживаемости без рецидивов при адъювантном ГИСО. Опыт применения иматиниба у пациентов с МДС/МПЗ, связанными с перестройкой гена БДФС, очень ограничен. За исключением недавно диагностированной хронической фазы ХМЛ, не существует контролируемых исследований, демонстрирующих клиническую пользу или повышенную выживаемость при этих заболеваниях.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ

Необходимые меры предосторожности при применении

При одновременном применении иматиниба с другими лекарственными средствами, существует потенциальная возможность лекарственного взаимодействия. Следует соблюдать осторожность при приеме иматиниба с ингибиторами протеаз, противогрибковыми азолами, некоторыми макролидами, субстратами CYP3A4 с узким терапевтическим окном (например, циклоспорином, пимозидом, такролимусом, сиролимусом, эрготамином, диэрготамином, фентанилом, альфентанилом, терфенадином, бортезомибом, доцетакселом, хинидином) или варфарином и другими производными кумарина.

Одновременный прием иматиниба и лекарственных препаратов, которые индуцируют CYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, также известный как зверобой), может значительно снизить воздействие иматиниба, что потенциально увеличивает риск неудачи терапии. Следовательно, следует избегать одновременного использования сильных индукторов CYP3A4 и иматиниба.

Гипотиреоз

Сообщалось о клинических случаях гипотиреоза у пациентов с тиреоидэктомией и получающих заместительную терапию левотироксином во время лечения иматинибом. У таких пациентов следует тщательно контролировать уровень тиреотропного гормона (ТТГ).

Гепатотоксичность

Метаболизм иматиниба происходит в основном в печени, и только 13% экскреции происходит через почки. У пациентов с нарушениями функции печени (легкой, средней или тяжелой степени) следует тщательно контролировать показатели периферической крови и печеночных ферментов. Следует отметить, что пациенты ГИСО могут иметь метастазы в печени, которые могут привести к печеночной недостаточности.

При применении иматиниба наблюдались случаи повреждения печени, включая печеночную недостаточность и некроз печени. При сочетании иматиниба с высокодозными режимами химиотерапии, было обнаружено увеличение серьезных печеночных реакций. Функцию печени следует тщательно контролировать, когда иматиниб сочетается с режимами химиотерапии, которые, как известно, также могут вызывать нарушение функции печени.

Задержка жидкости

Случаи тяжелой задержки жидкости (плевральный выпот, отек, отек легких, асцит, поверхностный отек) были зарегистрированы примерно у 2,5% впервые диагностированных пациентов с ХМЛ, принимающих иматиниб. Поэтому настоятельно рекомендуется регулярно взвешивать

пациентов. Неожиданное быстрое увеличение веса должно быть тщательно исследовано, и при необходимости следует принять соответствующие поддерживающее лечение и терапевтические меры. В клинических исследованиях наблюдалось увеличение частоты этих явлений у пожилых людей и людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе. Поэтому следует соблюдать осторожность у пациентов с нарушением сердечной функции

Пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Пациентов с заболеваниями сердца, факторами риска сердечной недостаточности или почечной недостаточностью в анамнезе должны находиться под тщательным наблюдением, а любого пациента с признаками или симптомами, соответствующим сердечной или почечной недостаточности, следует обследовать и пролечить.

У пациентов с гиперэозинофильным синдромом (ГЭС) со скрытой инфильтрацией клеток ГЭС в миокард отдельные случаи кардиогенного шока/дисфункции левого желудочка были связаны с дегрануляцией клеток ГЭС после начала терапии иматинибом. Сообщалось, что это состояние обратимо при введении системных стероидов, мер по поддержке кровообращения и временном прекращении приема иматиниба. Поскольку о побочных явлениях со стороны сердца при применении иматиниба сообщалось нечасто, следует тщательно оценить пользу/риск терапии иматинибом в популяции ГЭС/ХЭЛ до начала лечения.

Миелодиспластические/миелопролиферативные заболевания с перестройкой гена PDGFR могут быть связаны с высоким уровнем эозинофилов. Поэтому у пациентов с ГЭС/ХЭЛ и у пациентов с МДС/МПЗ, ассоциированными с высоким уровнем эозинофилов, перед назначением иматиниба следует рассмотреть возможность обследования у кардиолога, выполнения эхокардиограммы и определения уровня тропонина в сыворотке крови. Если какой-либо из этих показателей не в норме, в начале терапии следует рассмотреть возможность наблюдения у кардиолога и профилактического применения системных стероидов (1–2 мг/кг) в течение одной-двух недель одновременно с иматинибом.

Желудочно-кишечные кровотечения

В исследовании у пациентов с неоперабельным и/или метастатическим ГИСО сообщалось как о желудочно-кишечных, так и внутриопухолевых кровотечениях. На основании имеющихся данных, не было выявлено никаких предрасполагающих факторов (например, размер опухоли, локализация опухоли, нарушения свертываемости крови), которые повышают риск возникновения кровотечений у пациентов с ГИСО. Поскольку повышение васкуляризации и склонность к кровотечениям является частью клинического течения ГИСО, следует применять стандартные методы и процедуры для мониторинга и лечения кровотечений у всех пациентов.

Кроме того, в постмаркетинговом опыте сообщалось об эктазии антральных сосудов желудка (GAVE), редкой причине желудочно-

кишечных кровотечений, у пациентов с ХМЛ, ОЛЛ и другими заболеваниями. При необходимости лечения иматинибом может быть прекращено.

Синдром лизиса опухоли

Из-за возможного возникновения синдрома лизиса опухоли (СЛО) рекомендуется коррекция клинически значимого обезвоживания и лечение высоких уровней мочевой кислоты до начала приема иматиниба.

Реактивация гепатита В

Реактивация гепатита В у пациентов, которые являются хроническими носителями этого вируса, может произойти после терапии ингибиторами тирозинкиназы BCR-ABL, такими как иматиниб. Некоторые случаи приводили к острой печеночной недостаточности или молниеносному гепатиту, приводящему к пересадке печени или летальному исходу.

Пациенты должны быть проверены на инфекцию ВГВ до начала лечения иматинибом. Перед началом лечения следует проконсультироваться с гепатологом и специалистами по лечению гепатита В, как пациентов с положительной серологией гепатита В (в том числе с активным заболеванием), так и пациентов с положительным результатом на ВГВ-инфекцию во время лечения. Носителей ВГВ, которым требуется лечение иматинибом, следует внимательно контролировать на наличие признаков и симптомов активной ВГВ-инфекции на протяжении всей терапии и в течение нескольких месяцев после прекращения терапии.

Фототоксичность

Следует избегать воздействия прямых солнечных лучей или сводить к минимуму из-за риска фототоксичности, связанной с лечением иматинибом. Пациенты должны быть оповещены о необходимости использования таких мер, как ношение защитной одежды и использование солнцезащитного крема с высоким фактором защиты (SPF).

Тромботическая микроангиопатия

Ингибиторы тирозинкиназы BCR-ABL (ИТК) ассоциировались с тромботической микроангиопатией (ТМА), включая сообщения об отдельных случаях применения иматиниба. Если у пациента, получающего иматиниб, возникают лабораторные или клинические признаки, связанные с ТМА, лечение следует прекратить и необходимо провести тщательную оценку ТМА, включая активность ADAMTS13 и определение антител к ADAMTS13. Если антитела к ADAMTS13 повышены в сочетании с низкой активностью ADAMTS13, лечение иматинибом не следует возобновлять.

Лабораторные тесты

Во время терапии иматинибом необходимо регулярно сдавать полный анализ крови. Лечение пациентов с ХМЛ препаратом иматиниб может сопровождаться нейтропенией или тромбоцитопенией. Тем не менее, возникновение цитопении, вероятно, связано фазой заболевания, и они были более частыми у пациентов в фазе акселерации или бластного криза ХМЛ по сравнению с пациентами с хронической фазой ХМЛ. Лечение иматинибом может быть прервано или может быть уменьшена доза.

У пациентов, получающих иматиниб, следует регулярно контролировать функцию печени (трансаминазы, билирубин, щелочная фосфатаза).

У пациентов с нарушенной функцией почек концентрация иматиниба в плазме, по-видимому, выше, чем у пациентов с нормальной функцией почек, возможно, из-за повышенного уровня в плазме альфа-кислого гликопротеина (AGP), белка, связывающего иматиниб у этих пациентов. Пациентам с нарушением функции почек должна быть назначена минимальная начальная доза. Терапию пациентов с тяжелой почечной недостаточностью следует проводить с осторожностью. В случае непереносимости дозу можно снизить.

Длительное лечение иматинибом может быть связано с клинически значимым снижением функции почек. Поэтому функцию почек следует оценивать до начала терапии иматинибом и тщательно контролировать во время терапии, уделяя особое внимание тем пациентам, у которых имеются факторы риска развития почечной недостаточности. Если наблюдается нарушение функции почек, должны быть назначены соответствующая медицинская помощь и лечение в соответствии со стандартными протоколами лечения.

Детская популяция

Были сообщения о случаях задержки роста у детей и подростков, получавших иматиниб. В наблюдательном исследовании детской популяции с ХМЛ было зарегистрировано статистически значимое снижение (но не имеющее клинической значимости) показателей стандартного отклонения для среднего роста после 12 и 24 месяцев лечения в двух небольших подгруппах независимо от полового созревания или пола. Рекомендуется тщательный мониторинг роста у детей, получающих лечение иматинибом.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

*Активные вещества, которые могут **повышать** концентрацию иматиниба в плазме:*

Вещества, которые ингибируют активность изофермента CYP3A4 цитохрома P450 (например, ингибиторы протеаз, такие как индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; азольные противогрибковые препараты, включая кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; некоторые макролиды такие как эритромицин, кларитромицин и телитромицин) могут снижать метаболизм и повышать концентрацию иматиниба в плазме крови.

Наблюдалось значительное увеличение экспозиции иматиниба (средняя C_{max} и AUC иматиниба выросли на 26% и 40%, соответственно) у здоровых людей, при одновременном применении с однократной дозой кетоконазола (ингибитор CYP3A4).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении иматиниба с ингибиторами изоферментов CYP3A4.

*Активные вещества, которые могут **снижать** концентрацию иматиниба в плазме:*

Вещества, которые являются индукторами активности СYP3A4 (например, дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, также известный как зверобой), могут значительно снизить экспозицию иматиниба, потенциально увеличивая риск неудачи терапии. Предварительный прием нескольких доз рифампицина в дозе 600 мг с последующим однократным приемом иматиниба в дозе 400 мг приводила к снижению C_{max} и AUC (0- ∞) по меньшей мере на 54% и 74% от соответствующих значений без приема рифампицина. Аналогичные результаты наблюдались у пациентов со злокачественными глиомами, которые получали иматиниб при одновременном приеме ферментиндуцирующих противоэпилептических препаратов (EIAED), таких как карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин. AUC иматиниба в плазме крови снизилась на 73% по сравнению с пациентами, не получавшими EIAED. Следует избегать одновременного применения рифампицина или других сильных индукторов СYP3A4 и иматиниба.

Активные вещества, концентрация которых в плазме может изменяться иматинибом

Иматиниб увеличивает среднее значение C_{max} и AUC симвастатина (субстрат СYP3A4) в 2 и 3,5 раза соответственно, что указывает на ингибирование СYP3A4 иматинибом. Поэтому следует соблюдать осторожность при применении иматиниба с субстратами СYP3A4 с узким терапевтическим окном (например, циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, эрготамин, диэрготамин, фентанил, альфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб может повышать концентрацию в плазме других препаратов метаболизируемых СYP3A4 (например, триазоло-бензодиазепинов, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, некоторых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, т.е. статинов и т. д.).

Из-за известного повышенного риска кровотечений в сочетании с применением иматиниба (например, кровоизлияния) пациенты, которым требуются антикоагулянты, должны получать низкомолекулярный или стандартный гепарин вместо производных кумарина, таких как варфарин.

In vitro иматиниб ингибирует активность цитохрома P450 изофермента СYP2D6 в концентрациях, аналогичных тем, которые влияют на активность СYP3A4. Иматиниб в дозе 400 мг два раза в день оказывал ингибирующее влияние на метаболизм метопролола, опосредованный СYP2D6, при этом C_{max} и AUC метопролола увеличивались примерно на 23% (90% ДИ [1.16-1.30]). Коррекция дозы, по-видимому, не требуется при одновременном применении иматиниба с субстратами СYP2D6, однако рекомендуется соблюдать осторожность при применении субстратов СYP2D6 с узким терапевтическим диапазоном, таким как метопролол. У пациентов, получающих метопролол, следует рассмотреть возможность проведения клинического мониторинга.

In vitro иматиниб ингибирует О-глюкуронизацию парацетамола со значением K_i 58,5 мкмоль/л. Это ингибирование не наблюдалось *in vivo* после введения иматиниба 400 мг и парацетамола 1000 мг. Более высокие дозы иматиниба и парацетамола не изучались, поэтому следует соблюдать осторожность при назначении высоких доз препарата ИММУТИН® вместе с парацетамолом.

У пациентов, перенесших тиреоидэктомию и получающих левотироксин, содержание левотироксина в плазме крови может снижаться при одновременном приеме иматиниба, в связи, с чем рекомендуется соблюдать осторожность. Однако механизм наблюдаемого взаимодействия в настоящее время неизвестен.

У пациентов с Rh+ ОЛЛ имеется клинический опыт совместного применения иматиниба с химиотерапией, но лекарственные взаимодействия между иматинибом и режимами химиотерапии недостаточно хорошо охарактеризованы. Нежелательные явления иматиниба, то есть гепатотоксичность, миелосупрессия или другие, могут усиливаться, и сообщалось, что одновременный прием с L-аспарагиназой может вызвать повышение гепатотоксичности. Поэтому прием препарата ИММУТИН® в комбинации требует особых мер предосторожности.

Специальные предупреждения

Женщины репродуктивного возраста

Женщинам репродуктивного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение, как минимум, 15 дней после прекращения лечения препаратом ИММУТИН®.

Беременность

Имеются ограниченные данные по применению иматиниба у беременных. Были постмаркетинговые сообщения о самопроизвольных абортах и врожденных аномалиях у младенцев женщин, принимавших иматиниб. Однако исследования на животных показали, что репродуктивная токсичность, и потенциальный риск для плода неизвестен. ИММУТИН® не следует использовать во время беременности без крайней необходимости. Если он используется во время беременности, пациентка должна быть проинформирована о потенциальном риске для плода.

Грудное вскармливание

Информация о распределении иматиниба в материнском молоке ограничена. Исследования, проведенные на двух кормящих грудью женщинах, показали, что как иматиниб, так и его активный метаболит могут попасть в грудное молоко. Было определено, что соотношение иматиниба с молоком в плазме крови у одного пациента составляет 0,5 для иматиниба и 0,9 для метаболита, что указывает на большее выделение метаболита в молоко. Учитывая совокупную концентрацию иматиниба и метаболита и максимальное ежедневное потребление молока младенцами, можно ожидать, что общее воздействие будет низким (~ 10% от терапевтической дозы). Тем не менее, поскольку последствия воздействия низких доз иматиниба на младенцев неизвестны, женщинам не следует

кормить грудью во время лечения и в течение как минимум 15 дней после прекращения лечения препаратом ИММУТИН®.

Фертильность

В неклинических исследованиях фертильность самцов и самок крыс не пострадала, хотя наблюдалось влияние на репродуктивные параметры. Исследования на пациентах, получающих Иматиниб и его влияние на фертильность, и гаметогенез не проводились.

Пациентки, обеспокоенные своей фертильностью при лечении препаратом ИММУТИН®, должны проконсультироваться со своим лечащим врачом.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Пациентов следует предупредить, что у них могут возникнуть нежелательные эффекты, такие как головокружение, помутнение зрения или сонливость во время лечения иматинибом. Поэтому следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Терапию должен назначать врач, имеющий опыт лечения пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и злокачественными саркомами, в зависимости от ситуации.

Для доз, отличных от 400 мг и 800 мг (см. рекомендации по дозировке ниже), доступна делимая таблетка по 100 мг.

Для доз 400 мг и выше (см. рекомендации по дозировке ниже) доступна таблетка по 400 мг (не делимая).

Режим дозирования при ХМЛ у взрослых пациентов

Рекомендуемая доза ИММУТИН® для взрослых пациентов с хронической фазой ХМЛ составляет 400 мг/сут. Хроническая фаза ХМЛ определяется при соответствии следующим критериям: бласты <15% в крови и костном мозге, базофилы в периферической крови <20%, тромбоциты >100x10⁹/л.

Рекомендуемая доза ИММУТИН® для взрослых пациентов в фазе акселерации составляет 600 мг/сут. Фаза акселерации определяется наличием любого из следующих критериев: бласты в крови и/или костном мозге ≥15% но <30%, сумма бластов и промиелоцитов ≥30% в крови или костном мозге (при этом бластов <30%), базофилы в периферической крови ≥ 20%, тромбоцитопения <100x10⁹/л не связанная с терапией.

Рекомендуемая доза ИММУТИН® для взрослых пациентов с бластным кризом составляет 600 мг/сут. Фаза бластного криза определяется наличием любого из следующих критериев: наличие в периферической крови или в костном мозге бластов

≥30%, появление экстрамедуллярных инфильтратов бластных клеток, кроме гепатоспленомегалии.

Продолжительность лечения. В клинических исследованиях лечение Иматинибом продолжалось до прогрессирования заболевания. Сохранение

эффекта после достижения полного цитогенетического ответа и прекращения лечения не было исследовано.

Вопрос повышения дозы с 400 мг до 600 мг или до 800 мг (принимаемой по 400 мг два раза в день) у пациентов с хронической фазой заболевания или с 600 мг до максимальной 800 мг (назначая по 400 мг два раза в день) в сутки у пациентов с фазой акселерации и бластного криза, может рассматриваться при условии отсутствия тяжелых побочных эффектов и при отсутствии нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием.

Такое повышение дозы может быть необходимо в следующих случаях: прогрессирование заболевания (на любой стадии); отсутствие удовлетворительного гематологического ответа после как минимум 3-х месяцев лечения; недостаточный цитогенетический ответ после 12 месяцев терапии; утрата достигнутого ранее гематологического и/или цитогенетического ответа.

Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением после повышения дозы, учитывая возможность увеличения частоты побочных реакций при более высоких дозировках.

Режим дозирования при ХМЛ у детей

Расчет режима дозирования для детей должен основываться на площади поверхности тела ($\text{мг}/\text{м}^2$). Рекомендуются доза $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ в сутки ежедневно для детей с хронической фазой ХМЛ и при прогрессирующих фазах ХМЛ (не превышать общую суточную дозу 800 мг). Суточную дозу препарата можно принимать однократно или разделить на два равных приема - утром и вечером.

Рекомендации по дозировке в настоящее время основаны на небольшом количестве педиатрических пациентов. Нет опыта лечения детей в возрасте до 2 лет.

Увеличение дозы с $340 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день до $570 \text{ мг}/\text{м}^2$ в день (не превышать общую суточную дозу 800 мг) может рассматриваться при условии отсутствия тяжелых побочных эффектов и при отсутствии нейтропении или тромбоцитопении, не связанных с основным заболеванием. Повышение дозы может рассматриваться при прогрессировании заболевания (на любой стадии); отсутствии удовлетворительного гематологического ответа после 3 месяцев лечения; при недостаточном цитогенетическом ответе после 12 месяцев лечения или при потере ранее достигнутого гематологического и/или цитогенетического ответа. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением после повышения дозы, учитывая возможность увеличения частоты побочных реакций при более высоких дозировках.

Режим дозирования при Rh+ ОЛЛ у взрослых.

Рекомендуемая доза ИММУТИН® для взрослых пациентов с Rh+ ОЛЛ составляет 600 мг/сут. При лечении данного заболевания гематологи должны осуществлять контроль терапии на всех этапах лечения.

Схема лечения: на основании имеющихся данных было доказано, что иматиниб эффективен и безопасен при введении в дозе 600 мг/день в сочетании с химиотерапией в фазе индукции, консолидации и поддерживающей химиотерапии для взрослых пациентов с недавно диагностированным Rh+ ОЛЛ. Продолжительность терапии препаратом ИММУТИН® может варьироваться в зависимости от протокола лечения, но в целом более длительный прием иматиниба дает лучшие результаты. Прием препарата ИММУТИН® в качестве монотерапии в дозе 600 мг/сут для взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной Rh+ ОЛЛ является безопасным, эффективным и может применяться до прогрессирования заболевания.

Режим дозирования при Rh+ ОЛЛ у детей.

Расчет дозы для детей должен основываться на площади поверхности тела (мг/м²). Рекомендуемая доза для детей с Rh+ ОЛЛ 340 мг/м² в день (не превышать общую суточную дозу 600 мг).

Режим дозирования при МДС/МПЗ.

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН® для взрослых пациентов с МДС/МПЗ составляет 400 мг/день.

Продолжительность лечения: в единственном клиническом исследовании, проведенном до настоящего времени, лечение иматинибом продолжалось до прогрессирования заболевания. На момент анализа средняя продолжительность лечения в среднем составила 47 месяцев (24 дня - 60 месяцев).

Режим дозирования для ГЭС/ХЭЛ

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН® для взрослых пациентов с ГЭС/ХЭЛ составляет 100 мг/день.

Увеличение дозы со 100мг до 400 мг в сутки может быть рассмотрено при отсутствии побочных реакций, в случае недостаточного ответа на терапию. Лечение следует продолжать до тех пор, пока сохраняется эффект.

Режим дозирования при ГИСО

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН® для взрослых пациентов с неоперабельными и/или метастатическими ГИСО составляет 400 мг в сутки. Имеются ограниченные данные о влиянии увеличения дозы с 400 мг до 600 мг или 800 мг у пациентов, прогрессирующих при применении более низких доз.

Продолжительность лечения: в клинических исследованиях у пациентов с ГИСО лечение иматинибом продолжалось до прогрессирования заболевания. На момент анализа продолжительность лечения составляла в среднем 7 месяцев (от 7 дней до 13 месяцев). Сохранение эффекта после достижения ответа и прекращения лечения не исследовалось.

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН® для адъювантного лечения взрослых пациентов после резекции стромальной опухоли ЖКТ составляет 400 мг/сутки. Данных об оптимальной продолжительности применения иматиниба не получено. Продолжительность лечения в клинических исследованиях, по данному показанию, составило 36 месяцев.

Режим дозирования при бугорковых дерматофибросаркомах (БДФС).

Рекомендуемая доза препарата ИММУТИН® для пациентов с БДФС составляет 800 мг/день.

Коррекция дозы при побочных-реакциях

Негематологические побочные реакции

Если при применении препарата ИММУТИН® развивается тяжелая негематологическая побочная реакция, лечение следует приостановить до разрешения явления. После этого лечение может быть возобновлено в зависимости от исходной тяжести побочной реакции.

При повышении уровня билирубина в 3 раза выше верхней границы нормы (ПВГН) или уровня печеночных трансаминаз, более чем в 5 раз, ИММУТИН® нужно отменить до снижения билирубина до значения $<1,5$ x ПВГН и уровня трансаминаз до $<2,5$ x ПВГН. Лечение препаратом ИММУТИН® может быть продолжено в уменьшенных суточных дозах. Для взрослых доза уменьшается с 400 до 300 мг в сутки, или с 600 до 400 мг в сутки, или с 800 до 600 мг в сутки. У детей с 340 до 260 мг/м² в сутки.

Гематологические побочные реакции

Рекомендуемое уменьшение дозирования в зависимости от степени развития нейтропении или тромбоцитопении представлено в таблице.

Коррекция дозы при нейтропении и тромбоцитопении:

ГЭС/ХЕЛ (начальная доза 100 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов < 50 $\times 10^9$ /л	1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН в предыдущей дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой побочной реакции).
Хроническая фаза ХМЛ, МДС/МПЗ, ГЭС/ХЭЛ и ГИСО (начальная доза – 400мг) ГЭС/ХЭЛ (в дозе 400мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л	1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН $\geq 1,5 \times 10^9$ /л и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9$ /л. 2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН® в предыдущей дозе (т.е. в дозе, которая применялась до развития тяжелой побочной реакции). 3. В случае повторного снижения АКН $< 1,0 \times 10^9$ /л и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9$ /л, повторить шаг 1 и возобновить лечение в сниженной дозе 300 мг.

<p>Хроническая фаза ХМЛ у детей (начальная доза - 340 мг/м²)</p>	<p>АКН < 1,0×10⁹/л и/или тромбоцитов <50×10⁹/л</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН ≥1,5×10⁹/л и тромбоцитов ≥75×10⁹/л. 2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН® в предыдущей дозе (то есть в дозе, которая применялась до развития тяжелой побочной реакции). 3. В случае повторного снижения АКН <1,0×10⁹/л и/или тромбоцитов <50×10⁹/л повторить шаг 1 и возобновить лечение препаратом в дозе 260мг/м².
<p>ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза, Ph⁺ ОЛЛ (начальная доза - 600 мг)</p>	<p>^aАКН <0,5×10⁹/л и/или тромбоцитов <10×10⁹/л</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверить связь цитопении с лейкемией (биопсия или пункция костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкемией уменьшить дозу до 400 мг 3. В случае, когда цитопения сохраняется на протяжении 2 недель, уменьшить дозу ИММУТИН® до 300 мг 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и не связана с лейкемией, приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН ≥ 1×10⁹/л и тромбоцитов ≥ 20×10⁹/л, затем возобновить лечение в дозе 300 мг
<p>ХМЛ в фазе акселерации и бластного криза у детей (начальная доза 340 мг/м²)</p>	<p>^aАКН <0,5×10⁹/л и/или тромбоцитов <10×10⁹/л</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверить связь цитопении с лейкемией (биопсия или пункция костного мозга). 2. Если цитопения не связана с лейкемией уменьшить дозу до 260 мг/м² 3. В случае, когда цитопения сохраняется на протяжении 2 недель, уменьшить дозу препарата ИММУТИН® до 200 мг/м². 4. Если цитопения сохраняется на протяжении 4 недель и не связана с

		лейкемией, приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/\text{л}$, потом продолжить в дозе 200 мг/м ² .
БДФС (начальная доза 800 мг)	АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Приостановить лечение препаратом ИММУТИН® до достижения АКН $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов $\geq 75 \times 10^9/\text{л}$. 2. Возобновить лечение препаратом ИММУТИН® в дозе 600 мг. 3. В случае повторного снижения АКН $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ и/или тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$, повторить шаг 1 и возобновить лечение в дозе 400 мг.

^a - возникающие после по крайней мере 1 месяца лечения
АКН – абсолютное количество нейтрофилов

Особые группы пациентов

Дети

Клинического опыта по применению препарата ИММУТИН® для лечения детей в возрасте до 2 лет с ХМЛ, и в возрасте младше 1 года с Ph+ ОЛЛ, не имеется. Существует очень ограниченный опыт лечения детей с МДС/МПЗ, БДФС, ГИСО и ГЭС/ХЭЛ.

Безопасность и эффективность иматиниба у детей в возрасте до 18 лет с МДС/МПЗ, БДФС, ГИСО и ГЭС/ХЭЛ не были установлены в ходе клинических исследований.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов преклонного возраста специально фармакокинетика не изучалась. Незначительные возрастные фармакокинетические различия наблюдались у взрослых пациентов в клинических исследованиях, в которые вошли более 20% пациентов в возрасте 65 лет и старше. Специальных рекомендаций по дозированию для этих пациентов не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Иматиниб метаболизируется главным образом в печени. Пациентам с легкими, умеренными или тяжелыми нарушениями функции печени следует назначать минимально рекомендованную дозу 400 мг в сутки. При непереносимости дозу можно уменьшить.

Классификация нарушений функции печени:

Степень дисфункции	Функциональные тесты
Легкая	Общий билирубин: = 1,5 ВГН

	АСТ: > ВГН (может быть нормальным или < ВГН, если общий билирубин > ВГН)
Умеренная	Общий билирубин: > 1,5–3,0 ВГН АСТ: любой
Тяжелая	Общий билирубин: > 3–10 ВГН АСТ: любой

ВГН = верхняя граница нормы

АСТ - аспартатаминотрансфераза

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Метод и путь введения

Назначенную дозу следует принимать внутрь во время еды, запивая большим стаканом воды, чтобы свести к минимуму риск раздражения желудочно-кишечного тракта. Дозы 400 мг или 600 мг следует принимать один раз в день, тогда как суточную дозу 800 мг следует принимать по 400 мг два раза в день, утром и вечером.

Для пациентов, которые не могут проглотить таблетки, их можно растворить в стакане негазированной воды или яблочного сока. Необходимое количество таблеток следует поместить в соответствующий объем напитка (примерно 50 мл на 100 мг) и перемешать ложкой. Суспензию следует вводить сразу же после полного распада таблетки (таблеток).

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Опыт применения доз выше рекомендуемой терапевтической дозы ограничен. В литературе описывались отдельные случаи передозировки иматиниба. В случае передозировки следует наблюдать за пациентом и проводить соответствующую симптоматическую терапию. Как правило, сообщаемый исход в этих случаях был «улучшение» или «выздоровление». События, о которых сообщалось в различных диапазонах доз:

Симптомы:

Взрослые

От 1200 до 1600 мг (продолжительность варьируется от 1 до 10 дней): тошнота, рвота, диарея, сыпь, эритема, отек, припухлость, утомляемость, мышечные спазмы, тромбоцитопения, панцитопения, боли в животе, головная боль, снижение аппетита.

От 1800 до 3200 мг (до 3200 мг ежедневно в течение 6 дней): слабость, миалгия, повышение уровня креатинфосфокиназы, увеличение билирубина, боли по ходу желудочно-кишечного тракта.

6400 мг (разовая доза): В литературе описан один случай, когда один пациент испытывал тошноту, рвоту, боль в животе, гипертермию, отек лица, снижение количества нейтрофилов, повышение уровня трансаминаз.
От 8 до 10 г (разовая доза): сообщалось о рвоте и болях по ходу желудочно-кишечного тракта.

Дети

У одного 3-летнего мальчика, получившего однократную дозу 400 мг, наблюдались рвота, диарея и анорексия, а у другого 3-летнего мальчика, принявшего однократную дозу 980 мг, наблюдалось снижение количества лейкоцитов и диарея.

В случае передозировки необходимо наблюдать за пациентами и проводить симптоматическое лечение.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем принимать лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Очень часто

- нейтропения, тромбоцитопения, анемия
- головная боль²
- тошнота, диарея, рвота, диспепсия, боли в животе⁶
- периорбитальный отек, дерматит/экзема/сыпь
- мышечные спазмы и судороги, скелетно-мышечная боль, включая миалгию⁹, артралгия, боль в костях¹⁰
- задержка жидкости и отеки, повышенная утомляемость
- увеличение массы тела

Часто

- панцитопения, фебрильная нейтропения
- анорексия
- бессонница
- головокружение, парестезия, нарушение вкуса, гипозестезия
- отек век, повышенное слезотечение, кровоизлияние в конъюнктиву, конъюнктивит, сухость глаз, нарушение зрения
- гиперемия, кровотечения
- одышка, носовое кровотечение, кашель
- метеоризм, вздутие живота, гастроэзофагеальный рефлюкс, запор, сухость во рту, гастрит
- увеличение уровня печеночных ферментов
- зуд, отечность лица, сухость кожи, эритема, алопеция, ночная потливость, реакция фоточувствительности
- отечность суставов

- слабость, гипертермия, анасарка, озноб, тремор
- снижение массы тела

Нечасто

- опоясывающий лишай, простой герпес, назофарингит, пневмония¹, синусит, флегмона, инфекции верхних дыхательных путей, грипп, инфекции мочевыводящих путей, гастроэнтерит, сепсис
- тромбоцитемия, лимфопения, угнетение функции костного мозга, эозинофилия, лимфаденопатия
- гипокалиемия, повышение аппетита, гипофосфатемия, снижение аппетита, обезвоживание, подагра, гиперурикемия, гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия
- депрессия, снижение либидо, беспокойство
- мигрень, сонливость, обморок, периферическая нейропатия, нарушение памяти, ишиас, синдром «беспокойных ног», тремор, геморрагический инсульт
- раздражение глаз, боль в глазах, орбитальный отек, кровоизлияние в склеру, кровоизлияние в сетчатку, блефарит, макулярный отек
- головокружение, шум в ушах, потеря слуха
- сердцебиение, тахикардия, застойная сердечная недостаточность³, отек легких
- гипертония, гематома, субдуральная гематома, похолодание конечностей, гипотензия, синдром Рейно
- плевральный выпот⁵, фаринголарингеальная боль, фарингит
- стоматит, изъязвление полости рта, желудочно-кишечные кровотечения⁷, отрыжка, мелена, эзофагит, асцит, язвенная болезнь желудка, рвота с кровью, хейлит, дисфагия, панкреатит
- гипербилирубинемия, гепатит, желтуха
- пустулезная сыпь, спутанность сознания, повышенное потоотделение, крапивница, экхимоз, повышенная склонность к синякам, гипотрихоз, гипопигментация кожи, эксфолиативный дерматит, онихоклазия, фолликулит, петехии, псориаз, пурпура, гиперпигментация кожи, буллезная сыпь, панникулит¹²
- скованность суставов и мышц, остеонекроз*
- почечная боль, гематурия, острая почечная недостаточность, учащение мочеиспускания
- гинекомастия, эректильная дисфункция, меноррагия, нарушение менструального цикла, сексуальная дисфункция, боль в сосках, увеличение молочных желез, отек мошонки
- боль в груди, недомогание
- повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, повышение уровня лактатдегидрогеназы в крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови

Редко

- грибковые инфекции
- синдром лизиса опухоли

- гемолитическая анемия, тромботическая микроангиопатия
- гиперкалиемия, гипомагниемия
- спутанность сознания
- повышенное внутричерепное давление, судороги, неврит зрительного нерва
- катаракта, глаукома, отек диска зрительного нерва
- аритмия, мерцательная аритмия, остановка сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, перикардальный выпот
- плевропальная боль в грудной клетке, фиброз легких, легочная гипертензия, легочное кровотечение
- колит, кишечная непроходимость, воспалительные заболевания кишечника
- печеночная недостаточность⁸, некроз печени
- острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита), изменение цвета ногтей, ангионевротический отек, везикулярная сыпь, мультиформная эритема, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь (ОГЭПС), пузырьчатка*
- мышечная слабость, артрит, рабдомиолиз/миопатия
- геморрагическое желтое тело/геморрагическая киста яичника
- повышение уровня амилазы в крови

Неизвестно

- реактивация гепатита В *
- кровотечение из опухоли/некроз опухоли *
- анафилактический шок*
- отек головного мозга *
- кровоизлияние в стекловидное тело *
- перикардит*, тампонада сердца*
- тромбоз/эмболия*
- острая дыхательная недостаточность¹¹*, интерстициальное заболевание легких*
- кишечная непроходимость/обструкция кишечника*, перфорация желудочно-кишечного тракта*, дивертикулит*, сосудистая эктазия антрального отдела желудка (GAVE) *
- синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии*, лихеноидный кератоз*, красный плоский лишай*, токсический эпидермальный некролиз*, лекарственная сыпь сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами (DRESS)*, псевдопорфирия*
- задержка роста у детей*
- хроническая почечная недостаточность

* О таких типах реакций сообщалось в основном из постмаркетингового опыта применения препарата иматиниб. Они включают в себя спонтанные сообщения о случаях, а также серьезные побочные эффекты в результате текущих исследований, программ расширенного доступа, клинических фармакологических исследований и экспериментальных исследований по

неутвержденным показаниям. Поскольку об этих реакциях сообщается в популяции неопределенного размера, не всегда возможно достоверно оценить их частоту или установить причинно-следственную связь с воздействием иматиниба.

1 Пневмония чаще всего отмечалась у пациентов с трансформированным ХМЛ и у пациентов с ГИСО.

2 Головная боль была наиболее распространенной у пациентов с ГИСО.

3 На основе определения пациенто-лет нарушения со стороны сердца, в том числе застойная сердечная недостаточность, чаще всего наблюдались у пациентов с трансформированным ХМЛ, чем у пациентов с хронической фазой ХМЛ.

4 Гиперемия чаще всего наблюдалась у пациентов с ГИСО; кровотечения (гематомы, кровоизлияния) чаще всего у пациентов с ГИСО и трансформированным ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК).

5 О плевральном выпоте чаще сообщалось у пациентов с ГИСО и у пациентов с трансформированным ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ-БК), чем у пациентов с хронической фазой ХМЛ.

6+7 Боль в животе и желудочно-кишечные кровотечения чаще всего наблюдались у пациентов с ГИСО.

8 Сообщалось о нескольких случаях печеночной недостаточности и некроза печени с летальным исходом.

9 Мышечно-скелетная боль во время лечения иматинибом или после прекращения лечения наблюдалась в постмаркетинговом периоде.

10 Мышечно-скелетная боль и связанные с этим явления чаще наблюдались у пациентов с ХМЛ, чем у пациентов с ГИСО.

11 Сообщалось о случаях летального исхода у пациентов с терминальной стадией заболевания, тяжелыми инфекциями, выраженной нейтропенией и другими серьезными сопутствующими заболеваниями

12 Включая узловатую эритему

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит:

активное вещество – 119.47 мг иматиниба мезилат (эквивалентно иматинибу 100 мг), 238.94 мг иматиниба мезилат (эквивалентно иматинибу 200 мг), 477.88 мг иматиниба мезилат (эквивалентно иматинибу 400 мг)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая РН 101, гидроксипропилцеллюлоза низкой плотности (L-НПС ЛН 11), поливинилпирролидон К 30 (ПВП К 30), целлюлоза микрокристаллическая

PH 102 – 100 мг, кросповидон CL (Коллидон CL) – 400 мг, кросповидон CL-F (Коллидон CL-F), кремния диоксид коллоидный (Аэросил 200), магния стеарат.

Состав пленочной оболочки Opadry Brown 20A36650: НРМС 2910– Гипромеллоза 3сР (Е464), гидроксипропилцеллюлоза (Е463), тальк (Е553b), титана диоксид (Е 171), железа (III) оксид желтый (Е172), железа (III) оксид красный (Е172), железа (II,III) оксид черный (Е 172).

Дозировка 200 мг: рапЕхсеа МНС 300 G, кросповидон (коллидон CL-F), кремния диоксид коллоидный, тальк, магния стеарат

Состав пленочной оболочки: Кросповидон (коллидон CL-F), Материал для оболочки №59: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль/макрогол,, железа оксид желтый (Е172), железа оксид черный (Е172), железа оксид красный (Е 172);

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от коричневого до темно-коричневого цвета, круглой формы, с риской на одной стороне (100 мг)

Таблетки овальной формы, покрытые пленочной оболочкой коричневого цвета, двояковыпуклые, с риской на одной стороне (200 мг)

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой от коричневого до темно-коричневого цвета, продолговатые, с риской на одной стороне (400 мг)

Форма выпуска и упаковка

По 10 таблеток (для дозировки 100 мг) или по 5 таблеток (для дозировки 400 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной.

По 5 таблеток (для дозировки 200 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлоридной/полиэтиленовой/поливинилиденхлоридной ПВХ/ПЭ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной.

По 1, 6 или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 100 мг) или по 6 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 400 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

По 6 или 12 контурных ячейковых упаковок (для дозировки 200 мг) вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель/Держатель регистрационного удостоверения

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»

Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е

Номер телефона: (+7 727) 399-50-50

Номер факса: (+7 727) 399-60-60

Адрес электронной почты: nobel@nobel.kz